FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 247

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marcel MOSZER

Né le 30 mars 1934 à Mulhouse (Haut-Rhin)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'ABSENCE CONGENITALE DE BETA-LIPOPROTEINES.

Président : M. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marcel MOSZER

Né le 30 mars 1934 à Mulhouse (Haut-Rhin)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'ABSENCE CONGENITALE DE BETA-LIPOPROTEINES.

Président : M. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Pédiatrie Sociale

Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

qu'il reçoive ici l'expression de nos
sentiments respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0066

A Monsieur le Docteur Ch. BACH

Médecin de l'Hôpital Parrot - Kremlin-Bicêtre -

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
et qui nous a aidé de ses conseils.

En témoignage de notre vive reconnaissance.

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE,

Monsieur le Docteur Jacques SALET

Monsieur le Docteur Ch. BACH,

Monsieur le Professeur Agrégé J. GERBEAUX,

Madame le Docteur AUBRY,

Monsieur le Docteur KAPLAN,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE,

Monsieur le Docteur PERELMAN.

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE,

Monsieur le Docteur Jacques SALET

Monsieur le Docteur Ch. BACH,

Monsieur le Professeur Agrégé J. GERBEAUX,

Madame le Docteur AUBRY,

Monsieur le Docteur KAPLAN,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE,

Monsieur le Docteur PERELMAN.

I N T R O D U C T I O N

L'absence congénitale de beta lipoprotéines est une affection rare, caractérisée par :

- un syndrome coeliaque avec stéatorrhée,
- une dysmorphie particulière des globules rouges, dénommée acanthocytose,
- un syndrome neurologique traduisant l'atteinte des cordons antérieurs et postérieurs de la moëlle, et des voies cérébelleuses;
- une rétinite pigmentaire atypique,
- un abaissement très important du taux des lipides plasmatiques, avec une absence complète de lipoprotéines de densité inférieure à 1063,
- une accumulation caractéristique des graisses dans la muqueuse intestinale.

Nous rapportons l'observation d'un nouveau cas que nous avons étudié avec le Docteur BACH dans son Service de l'hôpital PARROT au Kremlin Bicêtre.

Nous adopterons le plan suivant :

I - HISTORIQUE

II - OBSERVATION PERSONNELLE

III - REVUE DES CAS PARUS DANS LA LITTERATURE. DISCUSSION DE QUELQUES SYNDROMES VOISINS.

IV - DISCUSSION DES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYNDROME ET DE LEUR PATHOGENIE

1º) Le syndrome coeliaque

2º) Les anomalies des lipides plasmatiques

3º) Les troubles hématologiques

4º) Les troubles neurologiques et oculaires

5º) Evolution et problèmes diagnostiques.

V - ETUDE GENETIQUE

VI - CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

VII - CONCLUSIONS.

- I -

H I S T O R I Q U E

La première description de la maladie est dûe à BASSEN et KORNZWEIG (5) qui, en I950, publient l'observation d'une jeune fille de 18 ans présentant un syndrome évocateur d'une maladie de FRIEDREICH auquel étaient associées une rétinite pigmentaire et des anomalies morphologiques des hématies.

En I952 SINGER (79) rapporte un nouveau cas et donne le nom d'acanthrocyte aux hématies anormales. JAMPEL (36) revoyant ce malade en I958 note une hypocholestérolémie qui lui fait envisager la possibilité d'un trouble du métabolisme des graisses.

KORNZWEIG et BASSEN (38) publient en I952 l'observation du frère de leur première malade, qui présente le même syndrome.

En I959, DRUEZ (16) décrit un nouveau cas et propose le terme d'acanthocytes pour caractériser la dysmorphie globulaire.

En I960 paraissent les observations de FRIEDMAN (25), de MIER (52), de MABRY (50) et celles de SALT (7I) et de LAMY (4I), ces deux auteurs mettant en évidence l'absence de beta lipoprotéines.

Ensuite les observations se succèdent : en I96I WOLFF (96), en I963 WAYS (9I) et SCHWARTZ (73), en I964 SOBREVILLA (8I) et STOCKER (83) en I965 FORSYTH (2I) et BECROFT (6).

DOBBINS (I5) publie en I966 l'étude au microscope électronique de la biopsie intestinale de deux nouveaux malades et la même année LEVY (44) rapporte les résultats de l'étude des lipoprotéines dans deux nouveaux cas.

Enfin en I967 WAYS et collaborateurs (94) publient un nouveau cas.

- II -

O B S E R V A T I O N P E R S O N N E L L E

ETUDE CLINIQUE

L'enfant POM... Didier, est hospitalisé le 3 Août 1964 à l'âge de 13 mois et demi pour une hypotrophie et une anorexie apparues à l'âge de six mois. Ces troubles se sont accentués depuis quelques semaines et s'accompagnent d'un léger décalage thermique à 37°5.

L'enfant est né le 17 Juin 1963, de parents normaux non consanguins. Poids de naissance 3,800 kg.

Le développement psychomoteur et pondéral a été normal jusqu'à l'âge de six mois. Il pesait alors 7,100 kg et mesurait 63 cm. Puis sont apparus une anorexie et un ralentissement important de la croissance pondérale. A 11 mois, il pesait 8,100 kg, et à 13 mois 7,500 kg. Il a été alimenté avec un lait en poudre demi écrémé, les farines ont été introduites dans le régime dès le deuxième mois. Les selles ont toujours eu un aspect et une consistance normale. Dans les mois qui précèdent l'hospitalisation, succession de rhynopharyngites avec otite malgré une adénodectomie pratiquée au mois d'avril 1964.

A l'âge de 13 mois ½ l'enfant pèse 7,500 kg pour une taille de 71 cm. A l'examen, outre l'hypotrophie on est frappé par le comportement de l'enfant qui parait triste, se balançant dans son berceau. Il tient assis, mais ne marche pas encore.

L'auscultation cardiopulmonaire est normale, l'abdomen n'est pas augmenté de volume, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres, organes génitaux externes et téguments normaux. L'examen neurologique est négatif, en particulier les réflexes ostéotendineux sont normaux et symétriques.

Les premiers examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- réactions cutanées à la tuberculine négatives

- Radiographie thoracique normale.
- N.F.S. = 4 250 000 GR. Hémoglobine 10,2 g/litre. G.B. = 7 800.
- Vitesse de sédimentation : 5 mm à la 1ère heure.
- Urée sanguine : 0,15 g/litre. PH urinaire : 5 et 6. Culot urinaire: normal.
- Radios du squelette, âge osseux normaux.
- Test de la sueur : 10 mEq dechlore.

EVOLUTION IMMEDIATE

Au cours du premier mois de l'hospitalisation, le poids reste stationnaire des épisodes fébriles sans étiologie précise se répètent. Surtout on note l'apparition d'un syndrome hémorragique constitué par d'importantes ecchymoses latérorachidiennes et des rectorragies. L'étude de la coagulation sanguine révèle : une prothrombine à 13 %, une procohvertine : 10 % une proaccélérine à 80 %.

Ces phénomènes régressent après injection intra-musculaire de vitamine K_1 on constate alors, une anémie à 3 millions avec anisocytose, anisochromie et poikylocytose, un fer sérique à 70 et 5 % de réticulocytes.

L'exploration fonctionnelle hépatique montre : Hanger + Mac Lagan 3 U protides totaux 65 g/l et surtout on note une hypocholestérolémie profonde à 0,50 g/litre.

Malgré l'aspect normal des selles, l'avitaminose K fait évoquer une malabsorption intestinale et l'hypocholestérolémie oriente vers le diagnostic d'absence congénitale de betalipoprotéines.

Cette hypothèses sera confirmée par le lipidogramme et par la découverte d'une acanthocytose qui n'avait pas attiré l'attention au cours des examens précédents.

EVOLUTION GENERALE

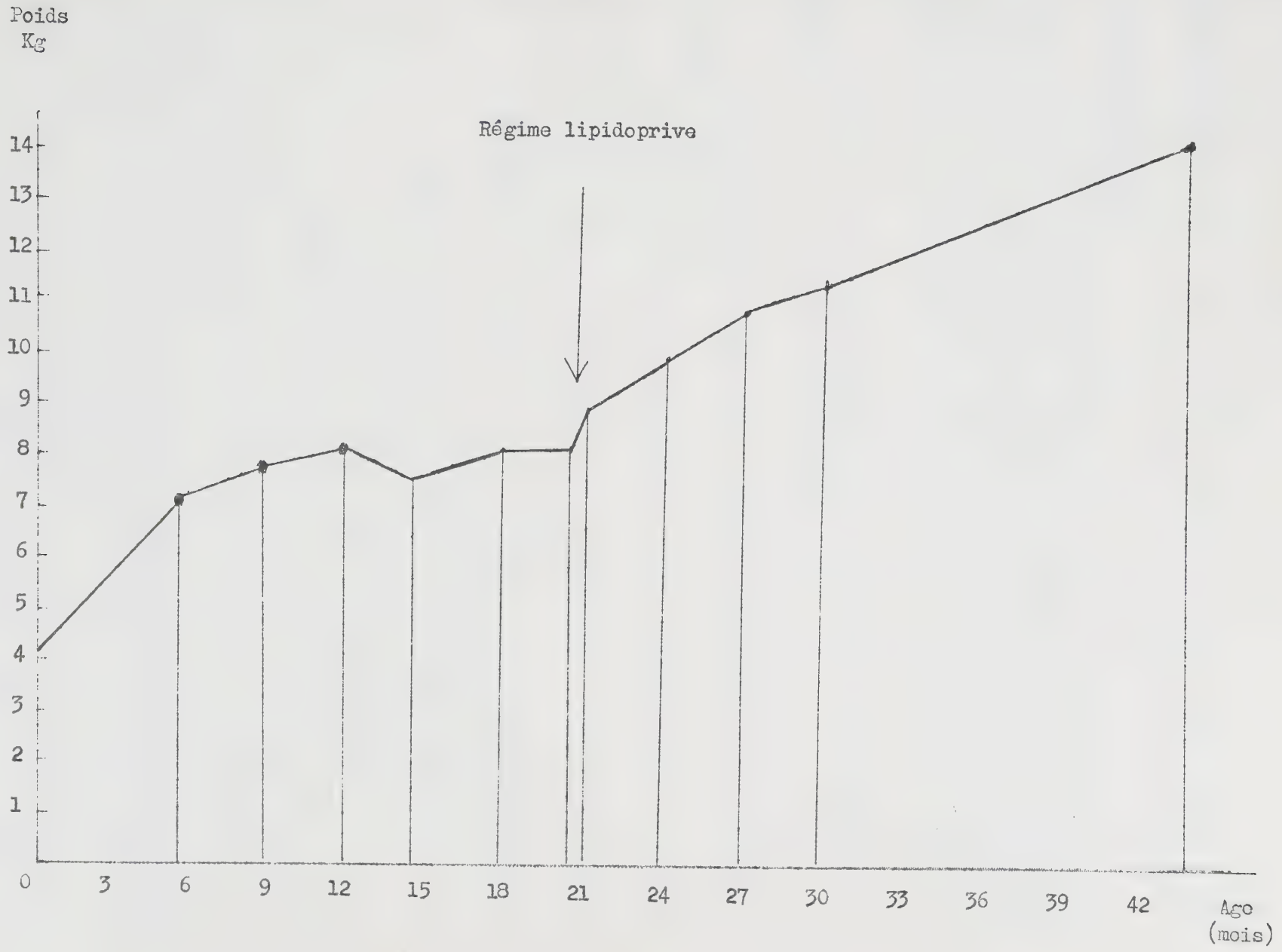
Au cours d'une première période de 5 mois, l'enfant reçoit des régimes variés, ne comportant pas de restrictions lipidiques (environ 25 g de lipides par 24 heures). Les selles gardent un aspect normal, mais le poids reste stationnaire. Il reçoit également durant cette période de fortes doses de vitamines D (138 000 U) et A (690 000 U).

A partir du 25 janvier 1965, l'enfant est soumis à un régime de lipidé apportant moins de 2 grammes de lipides par 24 heures, qui entraîne une amélioration spectaculaire de l'état général, une reprise immédiate de la croissance pondérale.

Durant toute cette période l'examen neurologique reste normal. L'enfant a marché vers l'âge de deux ans.

Le traitement actuel de l'enfant, âgé de 3 ans $\frac{1}{2}$, comporte, outre le régime lipidoprine, une injection intra musculaire par semaine de deux ml de vitamine E, et chaque jour 20 000 unités de vitamine A en suspension glycérino aqueuse

COURBE DE POIDS



ETUDE BIOLOGIQUE

L - Etude Hématologique

1º) 95 % des érythrocytes sont des acanthocytes . Le lavage dans un plasma normal, dans une solution d'albumine, l'adjonction de Phenergan, ne leur redonne pas une forme normale. Le plasma du malade possède un taux normal de facteur antiacanthocytaire. Il est capable de rendre une forme en disque à des acanthocytes de sujet normal, obtenus par lavage dans du serum salé.

L'examen au microscope électronique par la méthode des coupes et en contraste négatif n'a pas révélé d'anomalies spécifiques.

2º) Formule leucocytaire normale, plaquettes normales 495 000 /mm3, test de Biggs plaquettaire normal.

3º) Absence de formation de rouleaux. Vitesse de sédimentation : 1 à 2 mm à la 1ère heure.

4º) Electrophorèse de l'hémoglobine normale.

5º) Hémolyse : fer sérique 70 γ %. Bilirubine 5 mg/l. Réticulocytes 5 %.

Résistance osmotique =	Malade	Témoin
H. initiale	5 %	4,5 %
H. totale	4 %	3,5 %

Tests d'autohémolyse : augmentation de l'autohémolyse, diminuant après injection de Vitamine E.

DUREE d'incubation	Température	Substance ajoutée	Valeurs normales	30 juin 1965 avant vit. E	5 juillet 1965 24h après vit.E
Après 24 heures	4º	Rien glucose inosine			0 0,09 0,20
	37º	Rien glucose inosine	0 à 0,5% 0 à 0,4 %	1,18 0,43	0,35 0,06 0,017

DUREE d'incubation	Température	Substance ajoutée	Valeurs normales	30 juin 1965 avant vit. E	6 juillet 1965 24h après vit.E
Après 48 heures	4º	Rien		4,64	0,17
		glucose		2,48	0,09
		inosine		2,72	0,24
	22º	Rien			0,16
		glucose			0,16
		inosine			0,19
	37º	Rien	0,4 à 4,5 %	6,52	2,07
		glucose	0,03 à 0,4%	2,60	0,28
		inosine	0,03 à 0,4%	9,38	0,58
		héparine			2,17
		E.D.T.A.			1,40

II - Etude de l'absorption intestinale

1º) Excrétion des lipides fécaux

Il existe une stéatorrhée modérée. Les variations suivant les différents régimes sont résumées dans le tableau suivant :

	Régime	Lipides ingérés (g par 24h)	Lipides excrétés (g par 24 h)	Coefficient d'absorption
31 Octobre au 7 novembre 1964	Lait en poudre semi-écrémé	24,59	3,29	85,7
18 Novembre au 23 Novembre 1964	Lait en poudre à graisses d'origine végétale	24,86	3,10	87,5
5 Mai au 24 Mai 1965	Régime délipidé	2	0,78	84,4
14 au 24 Juin 1965	Régime délipidé + 25 g de beurre	25	3,61	85,5

2º) Epreuves d'hyperlipémie provoquée

On n'observe aucune augmentation du taux des lipides plasmatiques.

I - à jeun. II - 6 h après ingestion de 200 ml d'Alfalac

	Cholestérol (mg/ml)		Phosphore (µg/ml)		Acide gras (mEq/ml)	
	I	II	I	II	I	II
Chylomicrons	-	-	-	-	0,07	0,09
Serum sans Chylomicrons	0,3	0,26	11	12	1,15	1
β	-	-	-	-	0,3	0
α	0,31	0,29	11,5	13	1,1	0

I - à jeun - II - 6 h après ingestion d'un jaune d'oeuf.

	Cholestérol (mg/ml)		Phosphore (µg/ml)		Acide gras (mEq/ml)	
	I	II	I	II	I	II
Fraction précipitée par le sulfate de dextrane	0,13	0,11	3,7	3,1	0,49	0,44
Fraction surnageante	0,34	0,32	15,5	15,5	0,6	0,6

3º) Epreuve de charge en caroténe = 30 mg de beta carotene per os.

- avant = 0,05 γ /ml
- 4 jours après = 0,40 γ /ml
- 7 jours après = 0,05 γ /ml

4º) Epreuve d'hypervitaminérie A 400 000 U I de vitamine A estérifiée.

- avant	10 γ/100 ml	30 U I pour 100 ml
- 3 heures	15 γ/ "	45 U I " "
- 6 heures	30 γ/ "	90 U I " "
-24 heures	15 γ/ "	45 U I " "

Ces deux examens montrent, à partir d'un taux de base particulièrement bas, un passage partiel de la barrière intestinale.

5º) L'épreuve d'iodurie provoquée au lipiodol

L'élimination urinaire est très diminuée ou nulle.

L'ingestion simultanée de lipiodol, de 5 grammes de beurre et de 1 gramme de Tween 80, n'améliore pas l'élimination du lipiodol.

6º) Etude de l'incorporation du palmitate radioactif

Biopsie intestinale : on prélève deux fragments de 10 mg environ.

1er fragment à jeun

2è fragment 60 minutes après repas gras.

Les deux fragments sont mis dans deux flacons contenant chacun :

- 1 cc de solution TRIS PH 7,4 et incubés avec 50 microlitres de Palmitate radioactif représentant 1 microcurie.

Arrêt de l'incubation au bout de 30 mn par adjonction de méthanol chloroforme.

Dosages des lipides totaux, des résidus secs. Séparation des phospholipides.

RESULTATS

	Lipides totaux	Résidus secs	Comptage Triglycérides	Comptages Phospholipides
I	1,65 mg	1,13 mg	5 094 RS(4 508)	14 416 RS(12 757)
II	0,67 mg	1,67 mg	6 200 RS(3 712)	25 916 RS(15 518)

Le comptage s'exprime en coups par minute.

Rapport spécifique : $\frac{\text{coups/mn}}{\text{mg/poids/sec}}$

Ces chiffres sont semblables à ceux trouvés chez des sujets normaux

7º) Etude de l'absorption des sucres

Test au xylose

Après administration par voie buccale de 1 g/kg/poids de xylose

	coefficient d'élimination en 5 heures	entre la 5ème et la 8ème heure
4 septembre I964	8 %	9 %
20 janvier I965	42 %	8 %
1er Mars I965	29 %	6 %
10 Novembre I965	2I %	

Hyperglycémie par voie buccale (16 g de glucose)

Corps réducteurs totaux (en g par litre)

avant ingestion : 0,80; après 30 mn : 1,08, après 60 mn : 1,12;

après 90 mn : 0,99; après 120 mn : 0,78; après 150 mn : 0,83.

Epreuve de charge en saccharose
lactose Normaux
fructose

Activité disaccharidasique d'un fragment de muqueuse duodénale, normale pour le saccharose, le palatinose, le maltose et le lactose.

8º) Etude des fonctions biliaires et pancréatiques

Etude de la bile =

Bile	A	B	C	
Bilirubine	15	12	20	mgº/ºº
sels biliaires	0,70	0,80	1,10	"
cholestérol	0,12	0,10	0,16	"

• Etude du suc pancréatique après tubage à la sécrétine

- amylase = 12 800 unités WOHLGEMUTH
- activité trypsique = 15 unités GAULTIER
- activité lipasique = 44 unités BONDI

9º) Radiographies de l'intestin grêle

Transit normal. Aspect fragmenté de la baryte tel qu'on l'observe dans les syndrômes coeliaques.

10º) Biopsie intestinale

Fragment de muqueuse jéjunale prélevé par biopsie aspiration à jeun. Les colorations de routine ne montrent pas d'anomalies morphologiques des villosités et de leur axe conjonctif ni du chorion.

L'épithélium villositaire est formé par une proportion normale de cellules caliciformes et de cellules à plateau. Mais dans la partie superficielle et moyenne des villosités, le cytoplasme est clarifié. Tantôt il s'agit de volumineuses vacuoles apicales ou basales, tantôt de vacuoles petites mais nombreuses.

Une coloration au Soudan III montre la nature lipidique de ces gouttelettes. Parfois, occupant tout le cytoplasme, elle débordent sur la basale et il existe des groupes de gouttelettes lipidiques dans le chorion, immédiatement sous la basale.

Contrastant avec cette quantité très importante de graisses intra-épithéliales on est frappé par l'aspect du chorion où il n'a été trouvé que de très rares histiocytes tatoués, et aucun lymphatique n'est injecté de graisses.

III - Etude des lipides plasmatiques et globulaires

1º) Lipides plasmatiques

a) Les lipides plasmatiques sont très diminués dans leurs différentes fractions: triglycérides, cholestérol, phospholipides, ainsi que la vitamine A et le carotène.

	Malades	Valeurs normales
Lipides totaux (mg/100 ml)	166-115-93-170	600-800
Cholestérol total (mg/100 ml)	50-27-40-64-26-70	150-300
Triglycérides (mg/100 ml)	24	100-200
Phospholipides (mg/100 ml)	26-8-38-8-60-24	150-250
Acides gras non estérifiés (mEq/100 ml)	6,2	3-6
Vitamine A (t g/100 ml)	10	30-50
Carotène (t g/100 ml)	5	150-300
Vitamine E (mg/100 ml) Après injection I.M. de vitamine E.	0 0,59	0,75-1

La chromatographie en couches minces des lipides totaux, montre que l'abaissement porte surtout sur les lecithines.

b) Etude des lipoprotéines plasmatiques.

L'électrophorèse sur papier, l'immunoélectrophorèse, montrent une absence de betalipoprotéines et une diminution des alpha lipoprotéines dont la mobilité est plus lente que celle du serum normal. Les tests de floculation sélective, ainsi que l'ultracentrifugation de flottation confirment l'absence de beta lipoprotéines.

L'adjonction au serum de l'anticorps anti beta lipoprotéines spécifique provenant d'un lapin immunisé n'entraîne aucun trouble, ce qui est le cas avec le sérum d'un sujet normal même après dilution à 1/200.

SERUM		CHOLESTEROL mg/ml	PHOSPHOLIPIDES mg/ml	ACIDES GRAS ESTERIFIES mEq/ml
β Lipo.	Normal	1,50	1,08	5,1
	Malade	0	0	0
α Lipo.	Normal	0,36	0,50	2,75
	Malade	0,23	0,25	1

c) Composition en acides gras des lipides plasmatiques.

Une première chromatographie gazeuse des lipides plasmatiques montre :

	Malade			Normal		
	Cholestérol estérifié	Triglycérides	Phospholipides	Cholestérol estérifié	Triglycérides	Phospholipides
Acide laurique	1,7	0,7	2,2	-	-	-
Myristique	2,1	2,1	6,3	1,4	3,0	0,5
Palmitique	18,2	26,1	26,5	11,0	24,9	30,8
Palmitoléique	6,1	6,0	-	4,8	6,2	2,3
Stéarique	6,1	9,2	12,3	0,8	4,0	11,8
Oléique	47,1	49,3	39,4	23,2	41,4	14,3
Linoléique	16,7	6,6	7,0	46,2	10,9	20,4

Nette diminution du taux de l'acide linoléique dans les différentes fractions des lipides plasmatiques, augmentation de la teneur en acide oléique sans modification de la teneur en acide palmitoléique.

Une deuxième étude confirme l'abaissement de l'acide linoléique. Par comparaison avec un enfant témoin du même âge le taux de l'acide linoléique tombe de 44 à

12 % pour les stérides, de 9 à 3 % dans les acides gras libres, de 15 à 8 % pour les triglycérides.

Dans les lécithines l'acide linoléique est également très abaissé de 2I à 6,5 %.

2º) Lipides globulaires

Le taux des différentes fractions des lipides globulaires est sensiblement normal.

	Janvier I965		Juillet I965	
	Malade	Mère du malade	Malade	Enfant témoin
Lipides totaux (mg/100 ml)			498	492
Phospholipides (mg/100 ml)	262	225	316,7	303,5
Cholestérol total (mg/100 ml)	117	82	118	114
Cholestérol estérifié (mg/100ml)	0	0		
Triglycérides (mEq/100 ml)	traces	traces		
Acides gras totaux (mEq/100 ml)	0,66	0,4I		

Par contre, le pourcentage des principales fractions de phospholipides globulaires est très modifié : abaissement des lécithines et des céphalines, augmentation des sphingomyélines.

Composition des phospholipides globulaires.

Janvier I965		Juillet I965		
			Malade	Enfant témoin
Lécithine	26,5	Lécithine	25	32
Céphaline	23	Céphaline	36	4I
Lysocéphaline	7,5	Sphingomyéline	39	27
Sphingomyéline	34,5			
Lysolécithine				

La composition en acides gras des lipides globulaires étudiée par chromatographie en phase gazeuse est très modifiée :

- Dans les lipides neutres et les acides gras libres, les acides insaturés sont abaissés, le taux de l'acide linoléique est très faible, le taux de l'acide arachidonique légèrement diminué.

- Dans les phospholipides globulaires les acides insaturés sont également abaissés (42,7 % au lieu de 48,7 %) cet abaissement portant sur l'acide linoléique (2 au lieu de 10 %) et sur l'acide arachidonique (6 au lieu de 9 %).

Les modifications portent sur les céphalines et les lécithines :

chute de l'acide linoléique de 8,2 à 0,2 % dans les céphalines
de 18,3à 1,8 % dans les lécithines

chute de l'acide arachidonique de 14 à 6,1 % dans les céphalines

Les sphingomyélines ne présentent aucune modification sensible.

IV - Etude des fonctions hépatiques :

- Epreuves de floculation

	15/3/65	4/10/65
Hanger	+	+++
Kunkel	11	16
Kunkel Phenol	3	31

- Rétention de la B.S.P.

	24/4/65	7/10/65
15 '	21 %	18 %
45 '	4,5 %	6,8 %

- Biopsie hépatique

Deux prélèvements ont été effectués à 6 mois d'intervalle et montrent un aspect identique de stéatose.

La plupart des hépatocytes sont presque entièrement occupés par une grosse vacuole optiquement vide. La mince couronne cytoplasmique qui persiste autour de ces vacuoles ainsi que le cytoplasme des cellules non vacuolaires est très clair, finement trabéculé. Les noyaux centraux ou refoulés à la périphérie des cellules vacuolaires, sont dans l'ensemble normaux mais de petite taille. Les sinusoïdes sont bien dessinés, les cellules kupfériennes et les espaces porte sont normaux.

Il n'existe pas de sclérose, ni d'infiltrats cellulaires anormaux ni de rétention pigmentaire.

Etude au microscope électronique.

Il existe une stéatose importante et une fibrose discrète. Les globules lipidiques sont homogènes ou ont un aspect en cocarde à centre clair. Certains sont entourés d'une membrane bien visible.

Les rares kystes lipidiques observés en microscopie optique s'avèrent être de très volumineux macrophages.

Le cytoplasme des cellules hépatiques contient quelques rares parallélépipèdes deshabités, des spicules également deshabitées entourent certains amas graisseux dans les macrophages. L'appareil de Golgi est normal.

On note une multiplication des trousseaux fibreux normalement observés dans l'espace de DISSE, leur extension en coin entre les hépatocytes et l'apparition éventuelle de deux assises endothéliales, avec entre les deux ébauche d'une membrane basale, mais cette capillarisation est peu fréquente et son extension n'a pu être précisée par rapport aux espaces porte et aux veines sus hépatiques, ce qui paraît faire réserver son caractère pathologique.

ETUDE HISTOCHIMIQUE

Hématéine Eosine	Hépatocytes contenant d'énormes vacuoles présence de bande de sclérose.
P.A.S.	vacuoles non colorées, cytoplasme restant normalement coloré
Bleu de Toluidine	pas de métachromasie de vacuoles
Brachet	pas de coloration des vacuoles
Oil Red	les vacuoles se colorent intensément en rouge-lipides.
Bleu de Nil	rose (ce peut être des glycérides ou des cholestérides
Test de Schultz	négatif élimine les cholestérides
Smith-Dietrich, Baker	négatif ce ne sont pas des phospholipides
O_2 Schiff	positif (le corps contient des acides gras non saturés du type acide oléique)
Performique / Peracétique Schiff	négatif ——— lipides ne contenant pas un fort pourcentage d'acides gras non saturés
Réaction plasmale	négative.

De l'ensemnle, il résulte que les vacuoles sont lipidiques formées de glycérides contenant des acides oléiques ou linoléiques.

REACTIONS HISTOCHIMIQUES

On les trouve dans la mince bande cytoplasmique non envahie par les lipides.

NADH	++++
NADPH	++++
L DH	+++
IC DH	++
3PGA DH	(-)
6 PGl DH	(--)
M DH	+ (±)
S DH	(-)
DHO	(-)
Phosphoamidase	(-)
Lipase	(-)
Estérases	+(±)
Phosphatase acide	(-)

Ceci traduit une glycolyse anaérobie, mais une très forte diminution de la voie des pentoses, de la synthèse protéique et du cycle respiratoire.

V - Examens divers

1º) - Les électroencéphalogrammes, pratiqués à plusieurs reprises ont toujours été normaux.

- Le quotient de développement est aux alentours de 0,80
- Les examens de fond d'oeil sont normaux à l'âge de 3 ans ½

Les électrorétinogrammes successifs se sont modifiés

23-9-64 : tracé symétrique, d'amplitude assez faible en particulier l'onde photopique. Cependant l'onde "B" se dégage nettement au cours de l'adaptation à l'obscurité.

5-5-65 : Tracé symétrique
Réponse très faible au filtre rouge

20-10-65: Tracé très perturbé . A l'obscurité pas d'onde "A" nettement individualisée, mauvais développement de l'onde "b", extinction du tracé avec le filtre neutre et en lumière rouge.

24-11-66: Des deux côtés sous stimulus blanc le tracé est de type subnormal avec une atteinte plus prononcée du côté gauche. Sous stimulus rouge le tracé est éteint. Il existe des deux côtés une atteinte de l'activité rétinienne électrique, légèrement plus prononcée du côté gauche.

2º) Métabolisme phosphocalcique normal.

- calcémie 86 - 93 mg/l
- Phosphatémie 32,5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 5 UB
- Calciurie : 7 mg/kg/24 h
- Radios du squelette normales.

- Test de Thorn à l'ACTH = normal
- Urée sanguine : 0,15
- Protidémie : 75 g/l
- Test de la sueur : Chlore = 10 mEq/l
- Digestion trypsique des selles : normale au 1/40è

VI - Etude génétique

On ne retrouve dans les antécédents familiaux aucun trouble digestif et neurologique.

L'examen clinique et ophtalmologique des grands parents paternels, des parents du malade et de son frère sont normaux; du côté paternel, deux soeurs, un frère et 13 neveux et nièces sont apparemment en bonne santé.

L'étude des lipides plasmatiques et des beta lipoprotéines du frère et des parents du malades est normale. La recherche d'acanthocytes est négative.

- III -

REVUE DES CAS DE LA LITTERATURE

DISCUSSION DE QUELQUES SYNDROMES VOISINS

TABLEAU Nº I

CAS	REFERENCES	DATE DE NAISSANCE	SEXE	RACE	CONSANGUINITE
1	5-32-44-56-73	I932	F	Juive	Parents cousins-germains
2	79-36	I938	M	Juive	Parents cousins-2è degré
3	38-44-56-73	I938	M	Juive	Parents cousins germains
4	16-17	I927	F		Grands-parents cousins germains
5	25	I923	M	Juive	Parents cousins germains
6	52-9I-44	I943	M	Juive	o
7	7I	I958	F		o
8	4I	I953	M		Parents demi frère et soeur
9	50-14-9I-94	I947	F	Noire	o
10	96-73-56-78	I956	M		o
11	9I-78-94	I954	M	Juive	o
12	73-72-32	I953	M		Parents cousins 4è degré
13	8I	I932	F		?
14	83	I95I	M		Parents cousins germains
15	2I	I956	M		Parents cousins germains
16	6	I962	M	Maori	Parents cousins au 2è degré
17	15	?	?		?
18	15	?	?		?
19	44	I959	M		?
20	44	I957	F		?
2I	94	I957	M		o
22	4	I963	M		o

1) REVUE DES CAS DE LA LITTERATURE

OBSERVATION Nº I

En I950, BASSEN et KORNZWEIG (5) rapportent l'observation d'une jeune fille de 18 ans, d'origine juive, née en I932 de parents cousins germains. Elle présentait un syndrome neurologique évoquant une maladie de Friedreich associé à une rétinite pigmentaire atypique. Les hématies étaient déformées crénelées en oursin.

Dans les antécédents de la malade, on notait une diarrhée chronique apparue à l'âge de deux ans, pour laquelle un diagnostic de maladie coeliaque fut posé à l'âge de six ans. Malgré un régime sans gluten les troubles persistèrent jusqu'à l'âge de douze ans, nécessitant plusieurs hospitalisations. Par la suite l'aspect des selles devint normal et le resta même avec un régime libre.

Une baisse de l'acuité visuelle se manifesta à l'âge de six ans et les premiers troubles neurologiques apparurent vers seize ans.

Les auteurs signalent chez le jeune frère de la malade une dysmorphiée érythrocytaire et une rétinite pigmentaire.

Une étude des lipides plasmatiques et globulaires de cette malade est faite par PHILLIPS (56) en I962 et par SCHWARTZ (73) en I963. Ce dernier fait également une biopsie nerveuse qui montre des lésions de démyélinisation.

En I964 ISSELBACHER (32) pratique une biopsie intestinale et fait une étude de la muqueuse au microscope électronique. LEVY (44) enfin fait en I966 une étude détaillée des lipoprotéines plasmatiques.

OBSERVATION Nº 2

En I952, SINGER et collaborateurs (79) rapportent l'observation d'un garçon juif de treize ans et demi, né en I938 de parents cousins au deuxième degré.

A l'âge d'un an, l'apparition d'une diarrhée étiquetée maladie coeliaque conduit à un régime pauvre en graisses et riche et protides.

A l'âge de neuf ans, la diarrhée persiste et l'on découvre des anomalies morphologiques des globules rouges que les auteurs désignent sous le nom d'acanthrocytes.

Les premiers troubles neurologiques apparaissent vers l'âge de 10 ans ½ marche instable, incoordination motrice. L'examen clinique à treize ans et demi montre chez un enfant hypotrophique une ataxie, une abolition des reflexes ostéo-tendineux, des troubles cerebelleux, une atteinte de la sensibilité profonde et un déficit intellectuel.

En I956 le malade, âgé de 19 ans, est revu par JAMPEL et FALLS (36). Il est alors devenu grabataire. Depuis trois ans existait une baisse de l'acuité visuelle et l'examen du fond d'oeil montrait une rétinite pigmentaire. Par ailleurs on constate une stéatorrhée importante et une hypocholestérolémie à 0,37 g/l, si bien que les auteurs pensent que tous les troubles peuvent être en rapport avec une erreur congénitale du métabolisme des graisses.

OBSERVATION Nº 3

En I957 KORNZWEIG et BASSEN (38) rapportent l'observation du jeune frère de leur premier malade, né en I938.

Le syndrome coeliaque était ici apparu à l'âge de neuf mois. A neuf ans, on pouvait noter une acanthrocytose et une rétinite pigmentaire et vers l'âge de onze ans une ataxie, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des troubles de la sensibilité profonde.

Une étude des lipides plasmatiques et érythrocytaires fut pratiquée par PHILLIPS (56) en I962, SCHWARTZ (73) en I963 et LEVY (44) en I966 dont nous rapporterons les résultats plus loin.

OBSERVATION Nº 4

En I959, DRUEZ (16) décrit le cas d'une femme de trente ans née en I927 de parents non consanguins mais dont les grands parents sont cousins germains; hospitalisée pour un diabète sucré.

Dans les antécédents on note depuis l'enfance une "entérite chronique" et depuis l'âge de deux ans une démarche titubante.

Au moment de l'hospitalisation elle ne présente que de rares épisodes diarrhéiques et une "intolérance aux graisses".

A l'examen on constate une très petite taille et l'existence d'une scoliose importante. Sur le plan neurologique on trouve un syndrome cerebelleux, une abolition des reflexes ostéo-tendineux et une dégradation psychique importante rendant difficile l'appréciation des troubles de la sensibilité profonde.

La majorité des hématies a un aspect crénelé; le cholestérol sérique est à 0,60 g/litre. Au fond d'oeil on note l'existence d'une rétinite ponctuée albescente.

En I96I DRUEZ, LAMY et coll (17) rapportent les résultats de l'exploration du métabolisme lipidique de cette malade montrant en particulier une absence totale de beta-lipoprotéines.

Cette malade est décédée mais la vérification anatomique n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION Nº 5

En I960, FRIEDMAN et ses collaborateurs (25) publient l'observation d'un homme de race juive de 36 ans, né en I923, hospitalisé depuis 1938 avec une impotence fonctionnelle totale.

Dans les antécédents on note l'existence d'une diarrhée dès les premiers mois de la vie. La marche n'est apparue qu'à l'âge de trois ans; les premiers troubles neurologiques ont été notés à douze ans sous forme d'une ataxie.

Au moment de l'examen la malade n'a que deux selles par jour contenant un taux élevé de graisses mais il faut noter qu'il a spontanément adopté un régime pauvre en lipides. On note à cette époque un amaigrissement avec atrophie musculaire et une scoliose importante, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des troubles de la sensibilité profonde, un hystagmus et une choroïdite pigmentaire. Il existe également une acanthocytose et un taux très bas de lipides plasmatiques (1,10 g/litre). Les épreuves de charge en lipides montrent l'absence d'absorption des graisses.

Un test à l'ACTH n'entraine pas d'augmentation de l'élimination hormonale ce qui fait discuter par les auteurs le rôle éventuel d'une insuffisance surrénale dans le trouble du métabolisme des lipides. Un traitement cortisonique n'a entrainé aucune amélioration.

OBSERVATION Nº 6

En I960, MIER et ses collaborateurs (52) rapportent le cas d'un garçon juif de 17 ans, né en I943 de parents non consanguins.

Dans les premiers mois de la vie était apparue une diarrhée qui ne fut pas améliorée par un régime pauvre en graisses. Des troubles de la marche sont apparus, à l'âge de 17 ans.

Les antécédents familiaux ne sont pas sans intérêt :

- la mère du malade a présenté des épisodes diarrhéiques dans l'enfance;

- un oncle maternel avait une ataxie et une baisse de l'acuité visuelle à l'âge de 19 ans.

- le petit-fils d'une tante paternelle, âgé de 6 ans, présente des troubles psychiques, une ataxie, une baisse de l'acuité visuelle.

L'examen clinique montrait un enfant de petite taille mais non hypotrophique, avec des pieds creux. Il était ataxique, les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis, la sensibilité profonde perturbée. Il existait en outre une rétinite pigmentaire, une acanthocytose,, et une hypolipidémie.

Un essai de traitement cortisonique se solda pas un échec.

En I963, WAYS et coll. (9I) étudièrent les lipides plasmatiques et globulaires et LEVY (44) fit en I966 une étude spécialement orientée sur les lipoprotéines.

OBSERVATION Nº 7

En I960 SALT et collaborateurs (7I) publient l'observation d'une fille de 17 mois, née en I958 de parents non consanguins.

La diarrhée est apparue à l'âge de cinq semaines et au 17è mois l'enfant est hospitalisée avec le diagnostic de syndrome coeliaque. L'examen montrait un nourrisson en bon état trophique avec un abdomen distendu.

Les examens complémentaires mirent en évidence :

- une acanthocytose
- une hypolipidémie et une hypocholestérolémie importante
- et surtout une absence totale de beta-lipoprotéines et de chylomicrons
- une biopsie intestinale montre l'accumulation des graisses dans les cellules épithéliales et leur absence dans le chorion et les lymphatiques sous-jacents.

L'enquête familiale révéla chez les deux parents et chez le grand-père paternel une hypolipidémie et un taux bas de beta-lipoprotéines; ceci en l'absence de toute manifestation digestive neurologique où hématologique.

Le traitement par un régime pauvre en graisses (20 g/jour) entraina une prise de poids et une disparition de la diarrhée. A l'âge de 4 ans il n'existait encore aucun trouble neurologique ni oculaire.

Les auteurs de cette observation pensent que l'absence de beta lipoprotéines est due à une erreur congénitale du métabolisme se transmettant sur un mode autosomique récessif.

OBSERVATION Nº 8

En I96I LAMY et collaborateurs (4I) rapportent l'observation d'un garçon né en I953 de l'union d'un demi-frère et d'une demi-soeur.

L'enfant est hospitalisé une première fois à l'âge de cinq mois pour une diarrhée apparue un mois auparavant. On constate alors une steatorrhée et une hypolipidémie. Un régime dans gluten reste sans effet et à l'âge de 16 mois on institue un régime pauvre en graisses (4 g par jour) qui entraine une amélioration clinique notable.

A l'âge de cinq ans l'enfant est à nouveau hospitalisé; entre temps, le régime lipidoprive avait été abandonné par la famille et à l'examen on note une hypotrophie et un retard psycho-moteur considérable. Les selles sont abondantes et graisseuses. Un régime lipidoprive va de nouveau entrainer une transformation spectaculaire de l'état général.

En Mars I959 sont mises en évidence l'acanthocytose et l'absence de beta-lipoprotéines; une biopsie intestinale montre les anomalies caractéristiques de la maladie. Malgré le régime sont apparus des troubles de la marche, une abolition des réflexes ostéo-tendineux une altération marquée du psychisme;

L'électrorétinographie est également perturbée laissant prévoir l'apparition d'une rétinite dégénérative.

De nombreux travaux ont été publiés à propos de ce malade, concernant l'absorption des graisses et l'influence des régimes (23, 24, 57, 62, 64, 65).

Malgré l'adjonction d'acide linoléique et l'obtention d'un taux normal d'acide linoléique plasmatique des troubles oculaires sont apparus en I965.

OBSERVATION Nº 9

En I960, MABRY et coll. (50) publient le cas d'une fillette de 13 ans ½ de race noire, née en I947.

L'examen clinique montre des pieds creux et des troubles de la marche. Par ailleurs on trouve une acanthocytose, une hypolipidémie et une absence de beta-lipoprotéines; la biopsie intestinale a un aspect caractéristique. Le fond d'oeil, par contre, est normal.

Un traitement par perfusion intra-veineuse de lipomul (14) entraine une disparition transitoire des acanthocytes, sans modification du taux des lipides plasmatiques. Ce traitement dut être interrompu au bout de 39 jours en raison de l'apparition de signes d'intolérance.

Une étude détaillée des lipides plasmatiques et globulaires a été faite en I963 par WAYS (9I) qui fit également une biopsie intestinale avec étude des graisses de la muqueuse (94).

OBSERVATION Nº IO

En I96I WOLFF et BAUMAN (96) rapportent l'observation d'un garçon de cinq ans ½, né en I956, chez qui l'on retrouve une acanthocytose, une abolition des réflexes ostéo-tendineux et une hypolipidémie, de même qu'une absence de beta-lipoprotéines (SCHWARTZ 73).

Une étude chromatographique des lipides plasmatiques a été faite par PHILLIPS en I962 (56) SIMON et WAYS en I964 (78) étudièrent plus particulièrement l'auto-hémolyse des hématies de ce malade.

OBSERVATION Nº II

En I963 WAYS et ses collaborateurs (9I) rapportent un nouveau cas chez un garçon de 8 ans né en I954.

La diarrhée est apparue dans les premières semaines de la vie, l'acanthrocytose est notée à deux ans et demi puis apparaissent une abolition des réflexes ostéo-tendineux à 3 ans $\frac{1}{2}$, une ataxie et des troubles de la sensibilité profonde à 8 ans.

Une biopsie intestinale pratiquée montre les anomalies habituelles de la maladie : les auteurs font également une étude détaillée des lipides globulaires et plasmatiques.

En I964 SIMON et WAYS (78) montrent l'augmentation de l'auto-hémolyse des hématies.

L'enfant est mis à un régime lipidoprive avec supplément en huile de Maïs.

En I966 (94) on note une persistance de l'hypolipidémie et un fond d'oeil normal.

OBSERVATION Nº I2

En I963, SCHWARTZ et collaborateurs (73) étudient deux cas d'acanthocytose.

Dans le premier cas il s'agit du deuxième malade de KORNZWEIG et BASSEN (38).

La deuxième observation concerne un cas nouveau que les auteurs avaient cependant déjà présenté (72). Il s'agit d'un jeune garçon de neuf ans et demi, né en I953 de parents d'origine italienne cousins au 4è degré.

A l'âge de 4 mois, apparition d'une diarrhée pour laquelle on pose le diagnostic de syndrome coeliaque; bien qu'un régime pauvre en graisses ait diminué l'importance de la stéatorrhée la diarrhée persiste encore à l'âge de neuf ans et demi.

A six ans et demi apparaissent des troubles de la marche.

A l'examen on note une hypotrophie, une scoliose, des pieds varus equins bilatéraux, une ataxie, une abolition des réflexes ostéo-tendineux et des troubles de la sensibilité profonde. Par ailleurs on trouve une acanthocytose , une hypolipidémie et une absence de beta lipoprotéines.

Le fond d'oeil et l'électro-rétinogramme sont normaux. Une biopsie musculaire et nerveuse ne montre aucune altération.

En I964 ISSELBACHER (32) pratique une biopsie hépatique qui permet de constater l'existence d'une stéatose : il fait également une étude au microscope électronique de la muqueuse intestinale prélevée par biopsie.

OBSERVATION Nº I3

En I964 SOBREVILLA et ses collaborateurs (8I) rapportent l'observation d'une malade de 36 ans,

Elle fut examinée la première fois à l'âge de 15 ans pour des troubles de la marche et l'on constate alors l'existence de pieds creux bilatéraux.
A l'âge de 25 ans existaient une ataxie, des troubles de la sensibilité profonde une abolition des réflexes ostéo-tendineux et un signe de Babinski unilatéral; le fond d'oeil était normal et le diagnostic posé fut celui de maladie de Friedreich.

A l'âge de trente ans, on signale une acanthocytose des hémorragies au fond d'oeil et une dégénérescence maculaire bilatérale.

Six ans plus tard la malade est hospitalisée dans un tableau de défaillance cardiaque. Au fond d'oeil on peut alors voir des pigments brunâtres sur les maculas droites et gauches. On découvre une hyperglycémie avec glycosurie mais aussi une hypocholestérolémie (0,50 g/litre). La malade meurt en collapsus.

L'autopsie montre l'existence d'un thrombus mural au niveau du ventricule gauche. L'étude du système nerveux révèle des lésions de démyélinisation au niveau des cordons antérieurs de la moëlle des faisceaux spino-cérébelleux et du cervelet ainsi qu'une disparition des cornes antérieures et des noyaux cérébelleux. On notait également des zones de démyélinisation au niveau des nerfs périphériques. Le pancréas et l'intestin étaient histologiquement normaux.

Cette observation appelle un certain nombre de remarques : on y retrouve certes des troubles neurologiques, des anomalies du fond d'oeil, une acanthocytose et une hypocholestérolémie, cependant :

- il n'y a aucune notion de troubles digestifs encore que les auteurs rattachent à une malabsorption une hypoprothrombinémie.
- l'étude des lipides est très incomplète et l'absence de beta-lipoprotéines n'a pas été confirmée.
- enfin l'étude histologique de la muqueuse intestinale ne semble pas avoir les anomalies habituellement rencontrées.

Malgré ces réserves FARQUHAR et WAYS (19) rangent ce cas dans le cadre des abeta lipoprotéinémies. Quoiqu'il en soit l'intérêt principal de l'observation réside dans l'étude anatomique du système nerveux, la seule pratiquée jusqu'à présent.

OBSERVATION Nº I4

C'est en I964 que STOCKER (83) publie l'observation d'un garçon né en I95I de parents consanguins (cousins-germains).

Une diarrhée chronique apparait peu après la naissance et on pose en I957 le diagnostic de maladie coeliaque. Quelques années plus tard apparaissent des troubles neurologiques témoignant de l'atteinte de plusieurs faisceaux médullaires et de troubles du langage de type cérébelleux. On constate alors une acanthocytose, une hypolipidémie, une absence de chylomicrons et de beta lipoprotéines.

On a pu mettre en évidence dans les urines de ce malade de la 4 amino-5-imidazol-carboxamide (AICA) dont la recherche est faite de façon systématique par les auteurs chez les sujets présentant des troubles neurologiques ou une arriération intellectuelle. STOCKER a remarqué que cette substance se trouvait en excès dans les urines de malades présentant un déficit en vitamines B_{12} mais il n'y a pas eu de recherches faites chez des Biermériens. Bien que le malade ait un taux plasmatique de vitamines B_{12} normal et un test de Shilling normal il fut traité par de la vitamine B_{12}; on constata une certaine amélioration des troubles neurologiques et une diminution de l'AICA dans les urines.

Les auteurs pensent que les anomalies lipidiques constatées au niveau de la membrane des hématies pourraient également exister au niveau du tissu nerveux et entrainer un trouble de la pénétration de la vitamine B_{12} dans les cellules nerveuses.

OBSERVATION Nº I5

FORSYTH et collaborateurs (2I) décrivent en I965 le cas d'un enfant de sexe masculin né en I956 de parents cousins germains.

La diarrhée est apparue à l'âge de 6 mois, quatorze mois plus tard l'enfant est hospitalisé et l'on note une hypotrophie avec retard psychomoteur.

La cholestérolémie est à 0,29 g /litre. Malgré le début précoce des troubles, le diagnostic de maladie coeliaque est porté et un régime sans gluten institué. Dans les mois suivants apparaissent un rachitisme vitamino-sensible et une anémie hypochrome réagissant à l'injection intra-musculaire de fer.

L'enfant est revu à l'âge de sept ans : on constate alors l'existence d'un pied creux à droite, une abolition des réflexes ostéo-tendineux, des anomalies des pigments choroïdiens au fond d'oeil, une acanthocytose et une absence de beta-lipoprotéines à l'immuno-électrophorèse.

Un régime pauvre en graisses (20 grammes/jour) a entrainé une diminution du volume des selles mais pas de reprise de la croissance pondérale.

OBSERVATION Nº I6

BECROFT et ses collaborateurs (6) en I965 publient l'observation d'un garçon né en I962 de parents Maoris cousins au deuxième degré. Dans les premiers mois de la vie on a noté de nombreux épisodes infecticux pulmonaires et des selles abondantes et graisseuses. Un test à la sueur pratiqué est normal.

A l'âge de 10 mois l'enfant est hypotrophique, les réflexes ostéo-tendineux diminués. On trouve une acanthocytose et des anomalies lipidiques avec absence de beta-lipoprotéines. Il existait par ailleurs une hyperazotémie et une hyperaminoacidurie.

L'enfant meurt à 17 mois lors d'une infection pulmonaire avec défaillance cardiaque. L'autopsie ne put être pratiquée.

OBSERVATIONS Nº I7 et I8

En I966 DOBBINS (15) publie les résultats de l'étude au microscope électronique de la muqueuse intestinale chez deux malades dont les observations cliniques et biologiques feront l'objet d'une publication ultérieure.

OBSERVATIONS Nº I9 et 20

En I966 également LEVY et ses collaborateurs (44) publient une étude détaillée des lipoprotéines plasmatiques de six malades : les deux malades de KORNZWEIG et BASSEN, le malade de MIER, celui de SCHWARTZ et deux cas nouveaux, une fillette de neuf ans et son frère âgé de 7 ans. Les détails cliniques concernant ces deux malades ne sont pas encore publiés.

OBSERVATION Nº 2I

En I967 enfin WAYS et collaborateurs (94) publient les résultats de biopsies intestinales pratiquées chez les malades de MABRY et coll (50) de WAYS (9I) et chez un nouveau malade : un garçon né en I957 de parents non consanguins, et présentant outre un syndrome coeliaque et un retard staturo-pondéral, une ataxie, une abolition des réflexes ostéo-tendineux et une acanthocytose Il existe de plus une hypolipidémie et une hypocholestérolémie importante, ainsi qu'une absence complète de beta-lipoprotéines à l'immuno-électrophorèse. La biopsie intestinale montre l'accumulation caractéristiqye de triglycérides au niveau de la muqueuse.

2/ SYNDROMES VOISINS

Nous avons relevé dans la littérature quelques observations qui présentent un certain nombre de points communs avec l'absence congénitale de beta-lipoprotéines.

En 1962 Jean BERNARD et coll (7) publient le cas d'un garçon de 18 ans chez lequel on découvre 5 à 10 % d'acanthocytose, unehypolipidémie (4,30 g/l) une hypocholestérolémie (0,80 g/l) et une diminution des beta lipoprotéines à l'immuno-électrophorèse. Il n'existe aucun trouble neurologique ou digestif, le fond d'oeil est normal. Les auteurs émettent deux hypothèses :

- acanthocytose d'origine génétique due à la pénétrance anormale de la tare chez un hétérozygote.

- transmission non allelique des anomalies lipidiques et globulaires. En faveur de cette deuxième hypothèse on peut noter l'existence d'anomalies lipidiques familiales sans acanthocytoses (HOOFT).

La même année, HOOFT et coll (30) rapportent l'observation de deux soeurs qui présentaient une hypolipidémie (4 g/l) une hypocholestérolémie (0,70 à 1,15 g/l) une hypophospholipidémie (0,45 à 0,70 g/l) sans acanthocytose, sans troubles digestifs, sans stéatorrhée (coefficient d'absorption des graisses 98 %) avec seulement une discrète diminution des beta lipoprotéines. Par ailleurs existaient des troubles du métabolisme phosphocalcique et du tryptophane. Les auteurs pensent que les troubles peuvent relever d'une erreur congénitale du métabolisme d'un type nouveau.

En 1962 KUO et BASSET (39) rapportent une observation familiale particulièrement interessante :

Un homme de 4I ans présente des troubles neurologiques, une stéatorrhée et une acanthocytose . Son frère présente un syndrome neuromusculaire et une acanthocytose., ses deux soeurs une acanthocytose . Chez les quatre sujets on trouve une diminution non chiffrée, des bëtalipoprotéines.

La chromatographie des acides gras, du plasma, des globules rouges, et du tissu adipeux montre un taux relativement élevé d'acide palmitique et oléique, et abaissé d'acide stéarique et linoléique.

Une amélioration clinique notable fut apportée par un régime sans graisses alimentaires avec adjonction de 60 g d'huile de maïs émulsionnée par le Tween 80.

En I963 NORDIO et coll (53) rapportent l'observation d'une fille de 1 an $\frac{1}{2}$ hospitalisée pour diarrhée et convulsion chez laquelle on découvre : une hypolipidémie, hypocholestérolémie, une diminution des lipoprotéines -(65% de la normale).

Il n'y a pas d'acanthocytose , l'absorption des graisses est normale avec présence de chylomicrons, les radiographies digestives sont normales. Chez la mère et le frère de la malade on constate également une hypolipidémie, atteinte hypocholestérolémie avec diminution des lipoprotéines.

L'auteur pense qu'il s'agit d'une forme fruste, hétérozygote de la maladie.

En I964 TOLENTINO et coll (87) rapportent l'observation d'un garçon de 22 mois présentant :

un syndrome coeliaque, une acanthocytose , un retard psychomoteur, une rétinite pigmentaire, une hypolipidémie, une hypocholestérolémie sans absence de beta lipoprotéines.

La biopsie intestinale révèle des anomalies de la maladie coeliaque.

Le diagnostic final fut celui d'intolérance acquise au lactose et saccharose.

Les auteurs concluent que l'existence d'une acanthocytose et d'une rétinite pigmentaire au cours d'un syndrome coeliaque ne permet pas de porter le diagnostic de maladie de BASSEN KORNZWEIG, celui-ci demandant à être confirmé par l'absence de beta-lipoprotéines.

En 1966 VAN BUCHEM et coll (10) publient l'observation d'un homme de 46 ans qui présente :

- une diminution des lipides, du cholestérol, des phospholipides et des triglycérides plasmatiques.

- une diminution de l'acide linoléique

- une diminution des beta-lipoprotéines, retrouvée également chez deux frères du malade.

La biopsie hépatique montrait une stéatose modérée.

L'examen neurologique et le fond d'oeil étaient normaux. Il n'y avait pas d'acanthocytose , la biopsie intestinale était normale.

Les auteurs pensent qu'il s'agit d'une forme fruste de l'absence congénitale de beta lipoprotéines.

L'étude de ces observations appelle quelques commentaires.

Les observations de HOOFT et de TOLENTINO ne rentrent surement pas dans le cadre de l'absence congénitale de beta lipoprotéines.

Dans les observations de Jean BERNARD, NORDIO et VAN BUCHEM, l'existence d'une hypolipoprotéinémie est interprétée par les auteurs comme une forme fruste

de l'absence congénitale de beta lipoprotéines chez des sujets hétérozygotes. Cette hypothèse reste encore à démontrer. On peut également imaginer avec HOOFT que les anomalies lipidiques sont en rapport avec un trouble congénital du m étabolisme des graisses, d'un type différent de celui observé dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines.

L'observation de KUO nous retiendra davantage. En effet on y retrouve des signes cliniques, hématologiques et biologiques très évocateurs de l'absence congénitale des beta lipoprotéines. Cependant dans cette maladie, les beta-lipoprotéines sont totalement absentes, ou n'existent qu'à l'état de traces. LEVY (44) a d'ailleurs montré par des techniques très précises que ces traces correspondaient en réalité à des alphalipoprotéines. Nous considérons donc comme un critère indispensable de la maladie cette absence totale de beta lipoprotéines.

- IV -

DISCUSSION DES DIFFERENTS ELEMENTS DU SYNDROME

ET DE LEUR PATHOGENIE

TABLEAU Nº 2 - SYNDROME COELIAQUE

CAS	Age d'apparition	Stéatorrhée	Coefficient d'absorption des graisses	Charges en lipides	Charge en acides gras marqués	Lipiodolurie	Charge en vitamine A	Charge en carotène	Hyperglycémie provoquée	Test au xylose	Tubage duodénal	Radios du grêle	Biopsie du grêle	Microscopie électronique du grêle
1	2 ans	+			P		P		N	P	N		P	P
2	1 an	+							N					
3	9 mois	?												
4	1 mois	+	83 %	P								P		
5	1 mois	+		P	P		P	P	N		P	P		
6	1 mois	?		P	P		P		N	N		P		
7	5 sem.	+		P					N		N	P	P	
8	4 mois	+	70 %	P		P		P	N		N	P	P	
9	?	+		P	P		P		N	N			P	
10	?	?												
11	1 mois	?					P		N			N	P	
12	4 mois	?			P		P		N	P	N	N	P	P
13	?	?												
14	?	?												
15	3 sem.	+	84 %						N		N	P		
16	3 mois	+								N				
17	?	?	82 %										P	P
18	?	?	92 %										P	P
19-20	?	?												
21	1 mois	?								N		P	P	
22	6 mois	+	85 %	P	P	P	P	P	N	N	N	P	P	en cours

N = Normal P = Pathologique.

1) LE SYNDROME COELIAQUE

Le syndrome coeliaque constitue la première manifestation de la maladie. Il apparait précocément avant l'âge de 2 ans, le plus souvent dans les premiers mois de la vie.

1º) La stéatorrhée

Elle est d'importance variable d'un cas à l'autre. Chez notre malade comme chez ceux de FORSYTH et WAYS elle était discrète et le coefficient d'absorption des graisses n'était que modérément abaissé.

Le plus souvent l'élimination fécale des graisses est très importante et leur coefficient d'absorption très inférieur à la normale, par exemple 70 % chez le malade de LAMY (4I).

2º) Les épreuves d'absorption des graisses sont toujours perturbées de manière importante.

- L'hyperlipémie provoquée n'entraine aucune modification du taux des lipides plasmatiques chez les sept malades où elle fut pratiquée.

- Les épreuves de charge avec des acides gras marqués à l'iode 131 en particulier avec l'acide oléique montrent un taux de radioactivité extrêmement bas dans les urines et le sang, contrastant avec la forte radioactivité des selles (25 - 52 - 50 - 73).

- La courbe d'iodurie provoquée reste plate (4I - 4)

- L'épreuve d'hypervitaminémie A donne des résultats variables : l'absorption est nulle (25-52) ou très faible (50-9I-73).

- L'épreuve d'hypercarotinémie provoquée montre une absorption nulle (52) ou diminuée (50).

Dans notre observation, à partir d'un taux de base très faible on note un franchissement partiel de la barrière intestinale par la vitamine A et le carotène.

3º) L'absorption des glucides reste le plus souvent normale.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale à 11 reprises.

L'absorption du D xylose est normale (52-50-6-4) ou diminuée (73).

ISSELBACHER (32) a observé chez le malade de SCHWARTZ un déficit en lactase intestinale. Chez notre malade l'activité dissacharidasique de la muqueuse intestinale est normale.

4º) Le tubage duodénal a montré dans six cas une concentration normale de sels biliaires, dans la bile et une sécrétion pancréatique externe normale. Seul FRIEDMAN (25) notait chez son malade une diminution de l'activité lipasique dans le tubage duodénal cependant que l'activité lipasique plasmatique était normale.

5º) Etude anatomique.

a) Des radiographies de l'intestin grêle ont été pratiquées chez 11 malades. Elles ne furent considérées normales que deux fois (9I - 73).

Dans tous les autres cas elles montraient un aspect semblable à celui rencontré au cours des syndromes de malabsorption :

- accélération du transit
- fragmentation et dilution de la baryte dans un liquide d'hypersécrétion
- épaississement et irrégularité des plis.

b) Une biopsie intestinale a été pratiquée chez dix malades : elle montre dans tous les cas des anomalies caractéristiques. Alors que la maladie coeliaque proprement dite entraine une atrophie de la muqueuse avec un aplatissement des villosités et une discrète infiltration cellulaire, dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines, l'épaisseur de la muqueuse est normale, les villosités sont bien dessinées, la bordure en brosse est normale.

Il existe dans les cellules épithéliales une accumulation de graisses sous forme de triglycérides, contrastant avec l'absence de graisses dans le chorion et les lymphatiques.

Dans notre observation, la discrétion clinique du syndrome coeliaque est particulièrement remarquable. Les selles ont toujours gardé un volume et une consistance normaux. L'arrêt de la croissance pondérale et un syndrome hémorragique par déficit en vitamine K furent les seules manifestations cliniques du trouble de l'absorption intestinale. Cependant si la stéatorrhée est restée discrète les épreuves d'absorption des graisses sont franchement perturbées.

6º) Pathogénie du syndrome coeliaque

Chez le sujet normal les triglycérides sont hydrolisés dans la lumière intestinale par la lipase pancréatique en présence de sels biliaires et d'ions calcium, en glycérol, acides gras libres mono et diglycérides. Si la forme chimique sous laquelle les graisses franchissent la paroi intestinale est encore discutée il est prouvé que parmi les quatre constituants du mélange de lipides du contenu intestinal deux peuvent pénétrer dans les cellules épithéliales; les acides gras libres et les monoglycérides.

A partir des acides gras libres se produit une série de réactions nécessitant la présence de dérivés phosphorés et d'enzymes dont la localisation microsomale a été montrée chez le rat au cours d'expériences utilisant l'acide palmitique marqué dans un système microsomal isolé (ISSELBACHER 34).

A partir de monoglycérides, la synthèse des triglycérides se fait dans l'intermédiaire de dérivés phosphorés.

Les triglycérides sont ensuite incorporés dans des particules de lipoprotéines de très faibles densité ou chylomicrons d'une taille moyenne de un micron, contenant des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol et des protéines. Ils passent sous cette forme dans les chylifères (ISSELBACHER 34 - 35).

Dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines la stéatorrhée ne résulte pas d'un défaut d'hydrolyse des triglycérides dans la lumière intestinale. On ne constate en effet chez ces malades aucun déficit biliaire ou pancréatique.

Le trouble de l'absorption des graisses ne semble pas du non plus à un déficit de la resynthèse des triglycérides dans les cellules intestinales. En effet les graisses accumulées dans la muqueuse intestinale sont constituées presque exclusivement de triglycérides (WAYS 92 - 94).

ISSELBACHER (32) après instillation intrajéjunale de Palmitate C_{14} constate qu'au bout de 5 et 10 minutes 82 et 90 % de la radioactivité se retrouve dans les troglycérides de la muqueuse. Ceci montre que la muqueuse intestinale estérifie normalement les acides gras.

Chez notre malade l'étude d'un fragment de muqueuse duodénale prélevé par biopsie soixante minutes après un repas gras contenant du palmitate C_{14} a montré que l'incorporation du palmitate radioactif dans les triglycérides et les phospholipides était comparable à celle de sujets normaux.

Il faut donc admettre que le trouble essentiel est une inhibition du transfert des graisses des cellules épithéliales vers les chylifères, en rapport semble-t-il avec un trouble de la formation intra-cellulaire des chylomicrons.

La constatation histologique la plus frappante est le contraste entre l'accumulation de particules lipidiques dans la muqueuse intestinale, et l'absence pratiquement complète de graisses dans les lymphatiques intestinaux.

Des études de la muqueuse intestinale au microscope électronique ont été faites par ISSELBACHER (32) et DOBBINS (15).

On constate d'abord que la structure de la cellule épithéliale est normale. On ne note pas d'anomalies du réticulum endoplasmique ou des mitochondries. Les gouttelettes lipidiques sont entourées d'une membrane telle que l'avait décrit

PALAY et KARLIN (54). Cette membrane est parfois nette, ailleurs difficile à distinguer des éléments du réticulum endoplasmique. La nature, la fonction et la structure de ces membranes est encore discutée. ISSELBACHER pense qu'elles pourraient nir les enzymes servant à la formation des chylomicrons.

DOBBINS (15) a également constaté qu'après un régime lipidoprive le nombre des gouttelettes lipidiques diminue. Trente minutes après instillation intra-duodénale de lipides, les gouttelettes lipidiques apparaissent dans les cellules épithéliales. D'un diamètre de 0,1 à 0,5 microns elles sont entourées d'une membrane 2 ou 3 fois plus fine que chez les sujets normaux. A l'opposé de ce qui se passe normalement les vacuoles de GOLGI ne sont pas distendues et on ne retrouve pas dans les espaces intercellulaires, comme chez le sujet normal, en période digestive, la présence de particules de 0,3 microns, comparables à celles observées dans la muqueuse intestinale du rat et identifiées aux lipoprotéines.

EN CONCLUSION le syndrome coeliaque semble être du à un blocage dans le transfert cellulaire des triglycérides par absence vraisemblable de la formation de chylomicrons. Cependant, il faut admettre que la traversée intestinale des graisses est plus ralentie que supprimée puisque le coefficient d'absorption des graisses est aux environs de 85 %. D'autre part les acides gras à chaines courtes et moyennes peuvent emprunter directement la voie portale. Ce mode d'absorption est peut être particulièrement développé dans l'absence congénitale de beta-lipoprotéines.

TABLEAU Nº 3 - LIPIDES PLASMATIQUES

CAS	Lipides totaux (g/l)	Cholestérol (g/l)	Phospholipides tot. (g/l)	Céphalines %	Lécithines %	Sphingomyélines %	Triglycérides (g/l)	Acides gras non estérifiés. (mEq/l)	Beta-lipoprotéines.	Vitamine A (UI/100 ml)	Carotène
1	2,15	0,51	0,69	1,9	58,1	33	0,06		0	62	0
2		0,37							?		
3	2,85	0,86	1,24	1,5	67,1	27,8	0,09		0		
4	1,23	0,36 0,60	0,40				traces indos.		0		
5	1,10	0,42 0,25							?		
6	2,50 1,96	0,42 0,26	0,25 0,13	22	42,5	35,5			traces	230	6UI/100ml.
7	0,80	0,22	0,45					1	0	19	0
8	0,90 1,10	0,25 0,30	0,30 0,40				traces indos.		traces		
9	1,80	0,59	0,42	4	49	47			traces	35	0
10		0,67	0,57	6,7	49,8	33,1	0,13		?		
11		0,34	0,18	16	55	29			0		
12		0,54					0,08		traces	136	0
13		0,59 0,46							?		
14		0,34	0,15	13,1	44,3	42,6			0		
15	1,10	0,29	0,58						0		0
16		0,23							0		12 γ/100ml.
17-18									?		
19									0		
20									0		
21		0,40	0,23				0,02		0		10γ/100ml.
22	1,66 0,93 1,70	0,50	0,60				0,24	0,62	0	30	0,05γ/ 100 ml.

2) LES ANOMALIES DES LIPIDES PLASMATIQUES

Dans toutes les observations publiées, on retrouve un abaissement très important des différentes fractions des lipides plasmatiques.

1º) Le chiffre des lipides totaux varie de 2,85 à 0,80 g/litre.

Le cholestérol total se situe entre 0,22 et 0,67 g/litre

Les phospholipides totaux sont entre 1,24 et 0,15 g/litre

Les triglycérides sont entre 0,06 et 0,24 g/litre. Chez les malades de DRUEZ (17) et LAMY (4I) ils étaient à l'état de traces indosables.

La composition en acides gras des lipides plasmatiques montre une diminution du taux de l'acide linoléique (32 - 4I - 9I) associée à une augmentation de l'acide oléïque et palmitoléïque. Nous avons également constaté chez notre malade une diminution du taux de l'acide linolénique, associée dans la fraction des lécithines à une légère augmentation des acides palmitiques, stéariques et oléiques.

La composition des phospholipides plasmatiques a été plus particulièrement étudiée par PHILLIPS (56) SIMON (78) WAYS (90 - 9I). On trouve habituellement une diminution du taux des lécithines avec augmentation correspondante du taux des sphingomyélines. Ces anomalies sont à rapprocher de celles observées dans les lipides globulaires. PHILLIPS (56) a également trouvé une diminution relative de la céphaline.

2º) Une absence ou une diminution des beta lipoprotéines plasmatiques a été retrouvée dans toutes les observations où elle a été recherchée.

Elle peut être mise en évidence par différentes techniques :

- électrophorèse sur papier
- immuno-électrophorèse
- floculation sélective par héparine Cl_2Ca, polyvinyl-pyrolidone, phosphotungstate de Na et Cl_2Mg
- ultra centrifugation de flottation.

Les lipoprotéines du plasma peuvent être divisées en 4 groupes : α_1 β, pré β et chylomicrons. Certains auteurs considèrent que les deux derniers groupes sont antigéniquement homogènes et semblables aux beta lipoprotéines. LEVY et coll (45) pensent au contraire que les prebeta lipoprotéines diffèrent des beta lipoprotéines. Certaines de leurs propriétés suggèrent que les pré-beta lipoprotéines contiennent plus de polypeptides que les beta lipoproteines. En particulier une charge négative plus grandbest nécessaire pour leur migration sur papier. Par ailleurs, contrairement aux beta lipoprotéines, l'acide glutamique n'est pas le seul acide aminé terminal des pré-beta lipoprotéines. Les mêmes auteurs (43) considèrent que les pre beta, apparemment homogènes, sont en réalité un mélange de α_1 et de beta lipoprotéines.

Des études immunochimiques très précises ont permis à LEVY (44) de confirmer chez six malades l'absence complète de beta lipoprotéines dans les différentes fractions des lipoprotéines plasmatiques isolées par ultra-centrifugation : le plasma ne contient pas de lipoprotéines de très faible densité inféricure à 1006. On retrouve des taux mesurables de lipoprotéines de faible densité (entre 1006 et 1063) ne représentant que 5 à 15 % du taux noté chez les témoins. L'étude de leur composition en acides aminés a montré qu'elles sont exactement semblables à celles des alpha lipoprotéines des sujets normaux.

Lorsqu'on étudie le précipité provoqué par l'adjonction d'héparine et de manganèse au plasma des malades, on retrouve des lipides, qui sont tous liés aux alpha lipoprotéines.

Chez aucun des six malades il n'a été possible de mettre en évidence de substance réagissant avec un serum anti beta lipoprotéines humaines.

Dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines, un certain nombre d'auteurs (19 - 32 - 73 -09I - 42) ont trouvé non une absence mais une diminution des lipoprotéines de basse densité. FARQUHAR (19) émettait l'hypothèse que ces beta-lipoprotéines étaient anormales, bien qu'il n'y ait pas eu d'analyse de leurs

composants protidiques. Les travaux de LEVY montrent que ces protéines représentent en réalité l'A-apoprotéine semblable à celle que l'on trouve normalement dans les alphalipoprotéines.

En conclusion, l'absence de beta lipoprotéines doit être considérée comme étant totale.

3º) Les perturbations dépassent le cadre de la seule fraction beta-lipoprotéines. Les alpha-lipoprotéines sont elles même diminuées et après repas gras les chylomicrons font totalement défaut. Seule et ceci est important quant au maintien d'échanges et d'utilisation lipidiques à l'intérieur de l'organisme la fraction "acides gras libres du serum" est préservée et trouvée tantôt normale (78) tantôt à la limite supérieure de la normale, comme dans notre observation, tantôt un peu basse.

4º) Le taux plasmatique de la vitamine A est variable :

- dans deux observations (52-73) il est de 230 et 136 U.I. pour 100 ml
- chez les malades de SALT (71) MABRY (50) et le notre, il est respectivement de 19,35 et 30 U.I. pour 100 ml.

La carotinémie est nulle dans 5 cas, chez le malade de BECROFT (6) et le nôtre, elle atteint respectivement 12 et 0,05 gammas par ml. Dans notre observation le taux de vitamine E est nul.

Pathogénie de l'absence de betalipoprotéines

L'absence de beta lipoprotéines plasmatiques aussi bien à jeun qu'après une charge orale en triglycérides ou glucides (44) semble bien constituer l'anomalie biologique majeure. Deux mécanismes peuvent l'expliquer : soit un blocage dans le transfert cellulaire intestinal des lipides, soit un trouble plus général de la biosynthèse des beta lipoprotéines.

1º) L'accumulation des triglycérides dans les cellules épithéliales du grêle, l'absence de montée des troglycérides plasmatiques après un repas gras montre l'importance du trouble du transfert intestinal des lipides.

Toutefois, le trouble intestinal ne semble pas expliquer l'absence totale de beta lipoprotéines circulantes. Le maintien prolongé de sujets normaux à un régime délipidé, ainsi que les malabsorptions sévères (28 - 49) n'entraînent jamais une baisse aussi importante des lipides plasmatiques, ni la disparition des beta lipoprotéines.

2º) Aussi est-on conduit à envisager un trouble plus général de la biosynthèse des betalipoprotéines, et le foie représentant la principale source de lipoprotéines endogènes son rôle dans l'absence de beta lipoprotéines mérite d'être précisé.

Aucune observation ne signale d'atteinte fonctionnelle hépatique ni d'hépato mégalie. Cependant la découverte par ISSELBACHER(32)chez le malade de SCHWARTZ d'une stéatose hépatique ainsi que la mise en évidence chez notre malade d'une stéatose hépatique constituée essentiellement de triglycérides doit être prise en considération.

Le mécanisme de la stéatose hépatique chez ces malades peut être complexe : en particulier on ne peut exclure le rôle de la malnutrition et en particulier de la carence en acide linoléique. ISSELBACHER a constaté une diminution du taux de l'acide linoléique dans le fois (32) ALLMN et GIBSO (2) ont montré que chez la souris, la restriction en acide linoléique entrainait dans le foie une baisse du taux de cet acide, des modifications dans la composition des acides gras hépatiques et une accumulation de triglycérides. L'administration d'huile de maïs ou d'acide linoléique ramène à la normale le taux d'écide linolénique dans le foie et l'activité des enzymes catalysant la synthèse des acides gras.

Toutefois un deuxième mécanisme peut être envisagé, faisant intervenir un trouble de la synthèse ou de la libération des lipoprotéines endogènes. Un argument en faveur de cette hypothèse est fourni par l'absence de montée des triglycérides plasmatiques après charge en glucides LEVY (44) donnant à deux malades un régime trois fois plus riche en hydrates de carbone que celui entrainant chez les

sujets normaux une élévation des triglycérides n'observe aucune élévation des triglycérides, du cholestérol, des phospholipides plasmatiques. L'immunochimie, ne permet de mettre en évidence ni chylomicrons ni prebeta lipoprotéines.

L'étude au microscope électronique ne nous a pas renseigné sur le trouble de synthèse ou de transfert extra-hépatique des lipides. Le cytoplasme est normal. L'appareil de Golgi auquel on attribue un rôle dans le transfert des lipides (3) est normal et la nature chimique des graisses qu'il contient n'a pu être précisée.

Etudes expérimentales :

Les expérience d'incorporation d'acides aminés marqués dans les protéines et les lipoprotéines du foie ou de la muqueuse intestinale, la reproduction expérimentale chez l'animal de certains aspects de la maladie par des inhibiteurs de la synthèse protéique sont également en faveur d'un trouble de la synthèse de la copule protidique des beta lipoprotéines.

A) Si la réalité d'une synthèse intestinale des lipoprotéines est encore discutée chez l'homme, de nombreux travaux ont montré chez l'animal que la cellule intestinale est capable de synthétiser la composante protéique des lipoprotéines.

SCOTT (74) a eu l'occasion d'étudier deux malades atteints de filariose et qui présentaient une chylurie secondaire à une obstruction des lymphatiques thoraciques et abdominaux supérieurs. Une lymphographie montrait une anastomose entre le pédicule rénal droit et les lymphatiques distendus correspondant à la racine du mésentère. Après injection intra-veineuse de lipoprotéines de basse densité marquées à l'iode 125 il ne constate pas de différence entre les radioactivités plasmatiques et urinaire. Considérant qu'une synthèse intestinale des lipoprotéines devrait s'accompagner d'une baisse de la radioactivité urinaire par effet de dilution, il conclut soit à une absence de synthèse, soit à un passage par la voie porte des lipoprotéines d'origine intestinale.

Cependant l'expérimentation animale démontre que la cellule intestinale est capable de synthétiser la composante protéique des lipoprotéines. RODBELL (68) étudiant chez le chien l'incorporation des acides aminés dans les protéines admet le rôle de l'intestin dans la synthèse des protéines des chylomicrons.

ISSELBACHER et BUDZ (31) étudiant l'incorporation de la leucine marquée dans la muqueuse intestinale du rat constatent une radioactivité des chylomicrons supérieure à la radioactivité totale des autres fractions des lipoprotéines. La puromycine, inhibiteur de la synthèse protéique, empêche cette incorporation à la fois dans les protéines et dans les lipoprotéines. Les auteurs estiment cependant que des études immunologiques sont nécessaires pour montrer l'identité de ces lipoprotéines synthétisées in vitro, avec les chylomicrons observés in vivo.

La synthèse des protéines semble se faire dans les ribosomes du réticulum endoplasmique, où sont localisés également la plupart des enzymes impliqués dans l'activation et l'estérification des acides gras.

ROHEIM (69) étudiant l'incorporation de la lysine marquée dans les lipoprotéines de chiens préalablement hépatectomisés constate une radioactivité significative dans toutes les fractions des lipoprotéines plasmatiques, prédominant dans les lipoprotéines de densité inférieure à 1019.

Chez l'animal hepatectomisé et eviscéré, il n'y a pas de radioactivité dans les lipoprotéines de basse densité.

Chez l'animal hépatectomisé dont la lymphe est dérivée par une canule placée dans le canal thoracique, il n'y a pas de radio-activité dans les lipoprotéines plasmatiques de basse densité, mais elle est retrouvée dans la lymphe.

Ces différents travaux apportent la démonstration d'une synthèse extra-hépatique des lipoprotéines dont l'intestin est le siège principal. Comme par ailleurs, LINDSEY (47) a montré chez le rat que l'intestin était capable de synthéti-

ser du cholestérol, il apparait que l'intestin est le siège extra-hépatique majeur de la synthèse d'au moins deux des composants des lipoprotéines.

Les agents inhibiteurs de la synthèse protéique, tels que la puromycine, entrainent chez le rat des désordres comparables à ceux de l'absence congénitale de betalipoprotéines (SEYMOUR 77). Après administration d'huile de maïs, on constate chez les animaux traités par la puromycine une accumulation de graisses dans l'épithélium jéjunal, contrastant avec leur rareté dans les chylifères. Six heures après l'absorption d'huile de maïs, les triglycérides plasmatiques restent à un taux très bas.

L'inhibition du transport des lipides par la puromycine est bien en rapport avec une inhibition de la synthèse protéique. En effet elle n'agit pas en inhibant la synthèse des triglycérides puisque in vivo et in vitro les études avec le palmitate marqué montrent que l'estérification des acides gras reste peu différente de la normale.

Elle n'entraîne pas non plus un trouble général du transport intestinal puisque l'absorption des sucres reste normale.

Par ailleurs, elle ne provoque aucune altération des ultra-structures des cellules épithéliales.

B) L'existence d'un défaut de la synthèse des beta-lipoprotéines endogènes d'origine hépatique a également été démontrée. Les inhibiteurs de la synthèse protéique (puromycine, éthionine) ou le tetrachlorure de carbone, entrainent en quelques heures chez le rat une accumulation de triglycérides dans les cellules hépatiques en même temps qu'une diminution des lipoprotéines de basse et très basse densité (UGAZIO 88, LOMBARDI 48, ROBINSON 67).

ROBINSON (66) constate que chez le rat, 52 heures après l'administration d'éthionine, les phospholipides, le cholestérol et les acides gras estérifiés plasmatiques tombent à 50, 20 et 33 % de leurs valeurs normales, cependant que les

acides gras estérifiés hépatiques augmentent d'une manière considérable essentiellement sous forme de triglycérides. Le tétrachlorure de carbone entraine les mêmes troubles.

Etudiant l'incorporation de la leucine C_{14} dans les tranches de foie d'animaux intoxiqués, par l'éthionine ou la puromycine, ROBINSON constate une très importante diminution de la leucine marquée dans les lipoprotéines de basse et très basse densité.

Ces travaux montrent que l'inhibition de la production de lipoprotéines par le foie peut être responsable d'une stéatose et entrainer une chute du taux des lipides plasmatiques.

WILCOX (95) étudiant l'incorporation de la lysine marquée dans les lipoprotéines du foie isolé et perfusé de rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone constate également une forte diminution de l'incorporation dans les lipoprotéines de basse densité associée à une chute des triglycérides plasmatiques.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de l'ensemble de ces expérimentations :

1º) Les lipoprotéines de basse densité sont essentiellement synthétisées au niveau du foie et de l'intestin.

2º) L'inhibition de la synthèse de leur composante protéique entraine une accumulation de triglycérides dans le foie et l'intestin associée à une chute du taux plasmatique des triglycérides, témoignant d'un trouble du transport des lipides.

3º) On ne peut s'empêcher de faire un parallèle entre ces troubles expérimentaux et ceux constatés dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines chez l'homme.

Pathogénie de la carence en acides gras essentiels.

La diminution très importante du taux de l'acide linoléique dans le plasma les globules rouges, le tissu adipeux, le foie, les lipides de la muqueuse intestinale (32 - 92) peut s'expliquer par deux hypothèses :

- il pourrait s'agir d'un déficit électif de l'absorption ou du transport de certains acides gras essentiels.

- ou d'un syndrome commun à tous les états de malabsorption.

Plusieurs arguments plaident pour ce deuxième mécanisme.

- le régime délipidé chez l'enfant entraine une diminution du taux plasmatique de l'acide linoléique (28 - 62). La même constatation peut être faite au cours de la maladie coëliaque (49).

- l'augmentation du taux des lipides et des triglycérides plasmatiques est relativement plus importante après ingestion d'huile de maïs riche en acide linoléique, qu'après ingestion d'huile de palme riche en acides saturés (64).

FREZAL (24) a montré que chez le malade de LAMY l'adjonction d'acide linoléique a un régime délipidé a permis une augmentation du taux sanguin de l'acide linoléique, l'absence d'excrétion fécale de l'acide linoléique confirmant la bonne absorption de cet acide. Etant donné l'absence de chylomicrons, on est obligé d'admettre que dans certaines circonstances, les acides gras à longues chaines peuvent, comme les acides gras à chaine moyenne et courte, passer par la voie portale.

De même, MAYS (92) a montré que l'adjonction d'huile de carthame, qui contient 70 % d'acide linoléique, augmente la concentration de l'acide linoléique de 15 à 33 % dans les esters du cholestérol.

TABLEAU Nº 4 - TROUBLES HEMATOLOGIQUES

CAS	Acanthocytes	Anémie	Réticulocytes %	Hyperplasie érythroïde médull.	Abs. de rouleau	y.S. - 1ère h.	Hb - g/100 ml	Electrophorèse de l'Hb	Test de COOMBS	Durée de vie Cr 51 (jours)	Fragilité osmotique
1	+	+	2	+	+		11				
2	+	+	0,5	+	+		11,7	N	-		
3	+	+	0,7	0	+		12	N	-	26	N
4	+	+	3,2	0	+	1	13	N	-	18	N
5	+	-		0			14				
6	+	+	3	+					-	18	N
7	+	-			+		9	N			
8	+	-			+ ralentie			N			
9	+										
10	+						12				
11	+		2	+			10			22	N
12	+	-			+		13		-		N
13	+						12,5				
14	+										
15	+			+	+	1	11				
16	+		2		+	3	11		-		
17-18											
19-20											
21	+	+	4,5			1					
22	+	+	5	+	+	1	10	N			

3) ETUDE DES TROUBLES HEMATOLOGIQUES

En cellule humide, et sur frottis sec, 70 à 90 % des hématies ont un aspect caractéristique, elles sont crenelées, en oursins. DRUEZ a proposé de les appeler acanthocytes.

On constate également un certain degré d'anisocytose et de polychromatophilie.

Sur les lames de sang examinées à l'état frais on note l'absence de formation de rouleaux, expliquant le ralentissement considérable de la vitesse de sédimentation (1 à 2 mm à la 1ère et à la 2ème heure).

Les globules blancs et les plaquettes sont normaux.

Les acanthocytes ont une fragilité assez particulière

Il existe fréquemment des poussées d'hémolyse susceptibles d'entrainer un certain degré d'anémie et dont témoignent l'augmentation de la bilirubine libre dans le sang, l'augmentation du stercobilinogène fécal, une réticulose sanguine modérée, une hyperplasie érythroïde discrète de la moëlle. Le marquage des globules rouges au chrome 51 montre une durée de vie diminuée dans deux cas : chez les malades de DRUEZ (17) et de MIER (52) elle est de 18 jours. Dans deux autres cas elle était normale (5 - 9I).

La recherche d'agglutinines par le test de COOMBS s'est toujours révélée négative. L'électrophorèse de l'hémoglobine pratiquée cinq fois était toujours normale (79 - 38 - I7 - 7I - 4I). La fragilité mécanique et la fragilité aux solutions de lécithine des acanthocytes sont augmentées. Leur fragilité osmotique est normale ou diminuée. Le fait le plus marquant est in vitro, l'accroissement de l'auto hémolyse des acanthocytes. WAYS (93) a trouvé chez deux malades après 48 heures d'incubation des acanthocytes à 37º ou à 4º, un taux d'hémolyse de 42 %.

Cette anomalie n'a pu être rapportée à aucun trouble métabolique (glutathion, ATP, activités enzymatiques, normaux).

Cette autohémolyse peut être inhibée par certaines substances : serum normal, glucose, héparine, lipoprotéines de haute ou de basse densité, ou par des émulsions lipidiques contenant des phospholipides et du cholestérol. Ceci suggère qu'un complexe lipidique protège normalement les hématies contre l'auto-hémolyse.

A l'opposé l'autohémolyse peut être accrue par l'éthylène-diamine tetra acétate (EDTA). Cette propriété pourrait être à la base d'un test de dépistage.

Dans notre observation l'injection de vitamine E a diminué l'auto-hémolyse.

Les anomalies des lipides des acanthocytes

Normalement les lipides des globules rouges contiennent :

25 % de cholestérol dont 90 % est sous forme libre

65 % de phospholipides composés essentiellement de lécithine, sphyngomyéline, phosphatidyl ethanolamine et phosphatidyl sérine.

Dans l'acanthocytose, l'étude des lipides globulaires a été faite par WAYS (90 - 91) PHILLIPS (56) SIMON (78) REY (63) SCHWARTZ (73) STOCKER (83) et chez notre malade par SOULA (82).

Le taux des différentes fractions des lipides globulaires : phospholipides, cholestérol, triglycérides est habituellement normal. Mais la composition des phospholipides est très modifiée. Il y a une baisse importante du taux relatif et absolu de la lécithine avec augmentation de la sphingomyéline. WAYS (90) étudiant 3 cas a trouvé les chiffres suivants :

lécithines : 21,6 18,6 et 15 % des phospholipides totaux (N = 27 à 32 %)
Sphingomyélines : 28,6, 36,2 et 28,5 % " " (N = 19 à 24 %)

PHILLIPS (56) retrouve les mêmes anomalies, que nous avons également constatées chez notre malade.

Ces modifications sont parallèles à celles observées dans le plasma.

La composition en acides gras des phospholipides est également très modifiée. WAYS (90) et REY (63) avaient constaté une très importante diminution de l'acide linoléique dans les différentes fractions, surtout marquée dans la fraction lecithine. Chez notre malade SOULA (82) a constaté une baisse très importante de l'acide linoléique (2 au lieu de 10 %) et moins marquée sur l'acide arachidonique (6 au lieu de 9 %); ces modifications portent surtout sur les lécithines et les céphalines.

Pour WAYS ces anomalies des lipides globulaires seraient assez spécifiques de la maladie. Dans les syndromes coeliaques, et de malnutrition, si l'on peut observer une diminution de l'acide linoléique, elle n'atteint jamais un tel degré, et par ailleurs, le rapport lécithine/ sphyngomyéline reste normal.

Les anomalies que nous avons décrites ci-dessus, se retrouvent aussi bien dans les globules rouges que dans leur membrane si on l'étudie isolément.

Pathogénie de l'acanthocytose

1º) Les premières expériences de suspension croisée (SINGER (79) - SALT (7I) LAMY (4I) suggéraient une altération globulaire intrinsèque: anomalie de l'hémoglobine ou de la membrane.

- la forme des acanthocytes n'est pas modifiée par une incubation de 24 heures avec du plasma normal

- des hématies normales ne se transforment pas en acanthocytes lorsqu'on les met en présence de plasma de malade.

- des hématies normales transformées en oursins par lavage au serum physiologique reprennent leur forme normale en présence de plasma de malade qui a conservé ses propriétés antiacanthocytaires normales.

2º) Cependant un certain nombre d'arguments plaident en faveur du rôle d'un facteur plasmatique.

a) Les acanthocytes peuvent être complètement ou partiellement transformés en cellules normales.

- lorsqu'ils sont mis en suspension dans une solution albumineuse à 5 %

- en amenant à 5,8 le pH d'une suspension de cellules en solution tampon isotonique

- en ajoutant de faibles quantités de détergents cationiques, ou des quantités plus importantes de détergents contenant des acides gras non saturés, à longue chaine, par exemple avec du Tween 80 (SWITZER & 84)

- in vivo, la perfusion prolongée d'une émulsion de graisses diminue la proportion des acanthocytes (DIGEORGE - 14) cette action paraissant due au Tween 80 contenu dans l'émulsion.

- REY et coll (63) ont montré qu'après exsanguino-transfusion, les globules rouges d'un sujet normal sont transformés chez le malade en acanthocytes. Ces hématies transfusés peuvent reprendre une forme normale in vitro en présence d'acide osmique.

b) L'étude des lipides globulaires apporte des arguments supplémentaires en faveur de l'intervention d'un facteur plasmatique. Le parallélisme des anomalies phospholipidiques des globules rouges et du plasma a fait penser que l'anomalie globulaire était secondaire aux troubles plasmatiques. En effet, l'on sait que les phospholipides des hématies et du plasma s'échangent activement (REED et coll (58) (59). Cependant PHILLIPS (56) ne pense pas que les anomalies lipidiques puissent être responsables de l'acanthocytose d'autant que chez un malade de BASSEN et KORNZWEIG l'acanthocytose existait sans anomalie des phospholipides.

c) La connaissance d'acanthocytoses acquises apporte des arguments supplémentaires en faveur du rôle de l'abaissement des lipides plasmatiques.

. L'injection intra-veineuse d'héparine trois heures après un repas gras entraine la formation d'acanthocytes. L'injection de protamine ou la mise en incubation dans du plasma normal rend une forme discoïde aux hematies.

. au cours des syndromes de malabsorption quand les lipides s'abaissent au-dessous de 3,5 g/litre, on peut dans certains cas observer des acanthocytes.

. Dans les cirrhoses éthyliques TANRET et coll (86) ont pu mettre en évidence une acanthocytose.

Au cours de certaines hypolipemies d'origine probablement génétiques les résultats ne sont pas concordants.

Dans les observations de BERNARD (7) TOLENTINO (87) et KUO (39) l'hypolipemie s'accompagne d'acanthocytose.

Dans les observations de HOOFT (30) VAN BUCHEM (10) et NORDIO (53) il n'existe pas d'acanthocytose, bien que le taux des lipides soit semblable à celui retrouvé dans les observations précitées.

EN CONCLUSION, si on retrouve dans les grobules rouges et leurs membranes des anomalies de la composition des phospholipides semblables à celles observées dans le plasma, il n'y a pas encore, à l'heure actuelle, d'explications satisfaisantes sur la nature du trouble qui provoque la dysmorphie globulaire.

TABLEAU Nº 5 - TROUBLES NEUROLOGIQUES

CAS	Début des troubles neurologiques	Troubles de la marche	Ataxie	Abolition des réflexes O.T. Tremblements	Abolition de la Sens. Prof. Babinski	Nystagmus	Troubles de la parole	Retard psycho-moteur	Debut troubles oculaires	Baisse acuité visuelle	Rétinite	Electro-rétinogramme	Malformations associées
1	16 ans	+	+	+ +	+ +	+	0	0	6 ans	+	+	P	scoliose
2	10 ans	+	+	+ +	+	+	+	+	16 ans	+	+		
3	11 ans	+	+	+	+		+	0	9 ans	+	+	P	
4	2 ans	+	+	+		+		+	?	+	+		
5	12 ans	+		+	+	+	+						scoliose
6	17 ans	+	+	+ +	+ +	+	+	0	?	+	+		
7	aucun trouble jusqu'à l'âge de 4 ans												
8	6 ans	+		+			+	+	?		+	P	
9	12 ans	+	+	+			+				- à13ans		pieds creux
10	5 ans			+							- à5ans		
11	3 ans		+		+ +						- à 8ans		
12	6 ans	+	+	+	+ +		+				- à 9ans	N	scoliose pieds varus equins
13	15 ans	+	+	+	+ +			30 ans			+		scoliose pieds creux
14	Tableau de maladie de Friedereich												
15	7 ans	+		+				+					pieds creux
16								+					
17-18 19-20													
21	?	+		+	+						- à 9ans		
22								+				P	

4) MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET OCULAIRES

Les manifestations neurologiques sont pratiquement constantes. Elles ne manquent que chez les malades de SALT (7I) et BECROFT (6) âgés respectivement de 4 ans et 17 mois.

Notre malade, à l'âge de trois ans et demi, ne présente également aucune anomalie neurologique.

La date d'apparition des troubles neurologiques se situe entre deux ans (16) et 17 ans (52). Le premier signe est habituellement un trouble de la marche qui devient ataxique, mais très souvent est noté dans les antécédents un retard d'apparition de la marche et une certaine maladresse.

Le tableau clinique réunit de manière variable suivant les cas :

un syndrome cerebelleux
une atteinte de la sensibilité profonde
une abolition des réflexes ostéotendineux.

Dans six observations est retrouvé un signe de Babinski uni ou bilatéral (5 - 79 - 52 - 9I - 73 - 8I). Une faiblesse musculaire avec amyotrophie dans 8 cas (5 - 79 - 38 - 25 - 9I - 73 - 8I - 94). Un nystagmus a été observé 5 fois (5 - 79 - 16 - 25 - 52). Huit malades présentent des troubles du langage de types variés (79 - 38 - 25 - 52 - 4I - 95 - 73 - 83).

Sur le plan psychique, un retard intellectuel avec abaissement du quotient de développement est relevé dans six cas (79 - I6 - 4I - 2I - 6) Chez notre malade il existe une baisse légère du quotient intellectuel, peut être à mettre sur le compte de la longue période d'hospitalisation.

Dans certaines observations sont signalées :

une scoliose (5 - 25 - 73 - 8I)
des pieds creux (50 - 8I - 2I) ou varus equins (73).

Les tracés électroencéphalographiques ont toujours été normaux.

SCHWARTZ (73) a pu pratiquer une biopsie nerveuse qui montrait des lésions de dégénérescence chez le deuxième malade de BASSEN et KORNZWEIG, et qui était normale chez son propre malade.

La seule autopsie pratiquée (SOBREVILLA 8I) montrait des lésions de démyélinisation des cordons antérieurs, des faisceaux spinocerebelleux et du cervelet, une disparition des cornes antérieures et des noyaux cérébelleux, et au niveau des nerfs périphériques une démyélinisation.

Les signes oculaires sont plus inconstants que les troubles neurologiques. Ce fait semble du à leur apparition tardive. Si dans certains cas ils peuvent précéder les troubles neurologiques (5 - 38) le plus souvent ils leur sont postérieurs.

Sur les huit malades sans atteinte oculaire sept ont moins de 13 ans. L'examen du fond d'oeil montre habituellement une rétinite ponctuée albescente ou pigmentaire -(5 - 79 - 38 - 16 - 52 - 4I - 8I) Chez le malade de MIER (52) on notait une choroïdite myopique, chez celui de FORSYTH (2I) des anomalies des pigments choroïdiens. Ces lésions rétiniennes pendant longtemps n'entrainent pas de troubles de la vue. Tardivement cependant une baisse considérable de la vision peut survenir (5 - 79 - 38 - I6 - 52).

L'électrorétinogramme est perturbé. Dans le cas de LAMY, les altérations oculaires se limitent jusqu'à l'âge de 8 ans à des anomalies de l'électrorétinogramme qui ont précédé l'apparition de la rétinite (55).

Le fond d'oeil de notre malade est encore normal à l'âge de trois ans et demi. Toutefois des électrorétinogrammes successifs laissent apparaître entre l'âge de 23 mois et de 28 mois des altérations qui constituent peut être la première manifestation d'une atteinte rétinienne.

La pathogénie des troubles neurologiques et oculaires pose de nombreux problèmes.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués :

1º) Pour certains, l'atteinte neurologique et oculaire pourrait être secondaire à l'abaissement des lipides plasmatiques ou aux conséquences nutritionnelles et vitaminiques de la malabsorption intestinale.

La diminution du taux de l'acide linoléique a été plus particulièrement incriminée. Cependant les syndromes de malabsorptions qui entrainent une chute du taux de l'acide linoléique des hématies et des tissus ne s'accompagnent pas de troubles neurologiques. L'adjonction d'acide linoléique n'a pas empêché chez le malade de LAMY (4I - 24) l'aggravation des lésions oculaires malgré le relèvement du taux plasmatique de l'acide linoléique. Une carence en vitamine A a également été incriminée en particulier pour les lésions rétiniennes, mais chez le malade de FORSYTH (2I) malgré un traitement entrainant une vitaminemie A importante, est apparue une rétinite pigmentaire.

2º) STOCKER (83) émet l'hypothèse d'un trouble de la pénétration de la vitamine B_{12} dans les cellules nerveuses.

3º) Les troubles neurologiques et oculaires pourraient être liés à l'absence de beta-lipoprotéines apportées ou synthétisées in situ et dont la présence semble nécessaire pour la structure et le fonctionnement de la cellule nerveuse. L'apparition retardée des troubles neurologiques et oculaires ne s'oppose pas à cette hypothèse. Dans nombre de désordres génétiques tels que la maladie de WILSON, les altérations du système nerveux peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution.

4º) Peut-être enfin une rétention intra-cellulaire anormale de lipides, liée à l'absence de la matrice protéique des lipoprotéines tissulaires est-elle responsable des troubles neurologiques et oculaires.

5) EVOLUTION ET PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

A partir des dix sept observations publiées et de notre observation personnelle on peut décrire le tableau clinique et évolutif de l'absence congénitale de beta-lipoprotéines.

Dans la première enfance le tableau clinique est dominé par un syndrome coeliaque d'importance variable. Dans les formes majeures on note une modification des selles qui sont abondantes, molles, fétides et graisseuses; l'abdomen est augmenté de volume et l'hypotrophie habituelle. Dans d'autres cas le syndrome coeliaque est plus discret, comme dans notre observation où une hypotrophie et un syndrome hémorragique par avitaminose K sont les seules manifestations cliniques mais les épreuves de charge et la radiographie du grêle confirment la malabsorption.

A cet âge de la vie, deux diagnostics sont le plus souvent évoqués : l'intolérance au gluten et la mucoviscidose; mais l'absence de réponse au régime spécifique et le taux normal de chlore dans la sueur permettent d'écarter ces diagnostics.

L'évolution du syndrome coeliaque est assez variable, il peut régresser spontanément (5) ou persister à l'âge adulte (16-25) sous une forme discrète. Le régime lipidoprive améliore les troubles fonctionnels.

Dans la deuxième enfance et à l'âge adulte le syndrome coeliaque passe au second plan et les troubles neurologiques et oculaires dominent le tableau clinique.

Sur le plan diagnostic l'association plus ou moins complète d'ataxie, de tremblement intentionnel, de nystagmus, d'areflexie tendineuse et parfois de cyphoscoliose ou de pied creux, rappelle la maladie de Friedereich.

L'association d'un processus dégénératif de la rétine peut également faire évoquer un syndrome familial décrit par REFSUM (60) : "hérédopathia atactica poly-

neuritiformis" et caractérisé par un syndrome cerebelleux une polynévrite, un nystagmus et une rétinite pigmentaire atypique.

Mais dans ces syndromes on n'observe pas d'anomalies lipidiques ni d'acanthocytose.

Les troubles neurologiques conditionnent le pronostic de la maladie. Après quelques années d'évolution ils déterminent un état grabataire auquel s'associe parfois une cécité.

Quelque soit le stade évolutif de la maladie, le diagnostic est extrêmement facile :

- L'acanthocytose, toujours massive, réalise un stigmate biologique suffisamment particulier pour qu'on attire l'attention des laborantines sur leur recherche lors de la réalisation d'une numération formule sanguine. Sa présence doit suggérer au clinicien une anomalie du métabolisme lipidique.

- L'absence de beta lipoprotéines plasmatiques impose le diagnostic, au point qu'il suffit, après en avoir évoqué la possibilité, de colorer les lipides sur une électrophorèse ou une immunoélectrophorèse du serum pour affirmer l'absence congénitale de beta lipoprotéines.

- V -

ETUDE GENETIQUE

L'étude familiale suggère une transmission selon le mode autosomique récessif. Les parents des sujets atteints sont apparemment normaux. Sur vingt malades six sont du sexe féminin et quatorze du sexe masculin.

LA CONSANGUINITE est retrouvée 9 fois

- Les parents des malades de BASSEN et KORNZWEIG (5 - 38), FRIEDMAN (25) STOCKER (83) FORSYTH (2I) et BECROFT (6) sont cousins germains.

- Les parents du malade de LAMY (4I) sont demi-frère et demi-sœur.

- Les parents du malade de SINGER (79) sont cousins au 2è degré.

- La malade de DRUEZ (16) avait des grands parents cousins germains.

Dans deux familles, deux enfants sont atteints - BASSEN et KORNZWEIG (5 - 38) et LEVY (44).

Une certaine prédominance dans la race juive a été notée dans les premières observations (six cas).

Une observation concerne un sujet de race noire (50) une autre un Maori de Nouvelle-Zélande (6).

DETECTION DES HETEROZYGOTES

Les parents des individus atteints ne présentent en général aucune anomalie clinique ou biologique. Seul SALT (7I) a constaté chez les deux parents et chez le grand père paternel de son malade, une diminution des lipides et des beta lipoprotéines plasmatiques. Il n'y avait pas d'anomalie clinique, pas d'acanthocytose.

Dans la famille du malade de MIER (52) on retrouve :

- chez la mère des antécédents de diarrhée;
- chez un oncle maternel une ataxie et des troubles de la vision pour lesquels le diagnostic de sclérose en plaques a été porté;
- chez le petit-fils d'une tante paternelle, une ataxie et des troubles de la vision - Des études biologiques n'ont pu être pratiquées.

Deux frères du malade de FRIEDMAN (25) sont morts dans l'enfance, sans diagnostic précis.

Un frère du malade de MABRY (50) est mort à 4 ans dans un tableau rappelant celui de l'acanthocytose.

Nous avons pu examiner les grands parents, les parents et le frère de notre malade. Aucun d'eux ne présentaient d'anomalies clinique, ophtalmologique ou hématologique. Le taux plasmatique des lipides et des beta lipoprotéines était normal.

- VI -

T R A I T E M E N T

Actuellement, le traitement n'est encore que symptomatique et son efficacité très limitée.

Le malade de DIGEORGE (14) a été traité par des perfusions intraveineuses de Lipomul, émulsion lipidique d'huile de graines de coton, qui entrainèrent une amélioration clinique, une disparition des acanthocytes, sans modification du taux des lipides plasmatiques. Le traitement fut interrompu au trente neuvième jour devant l'apparition de manifestations d'intolérances sévères.

LA SUPPRESSION DES GRAISSES DU REGIME entraine la régression des troubles digestifs et permet la reprise d'une croissance staturale et pondérale. Le malade de SALT (7I) fut amélioré par un régime apportant vingt grammes de lipides par jour.

LAMY et coll (4I) ont donné à leur malade un régime apportant moins de trois grammes de lipides par 24 heures. Ils obtiennent une amélioration spectaculaire de l'état général et des troubles digestifs. Les anomalies lipidiques ne furent pas influencées et ce régime n'empêcha pas l'apparition de troubles neurologiques. L'adjonction pendant 3 ans d'une huile riche en acide linoléique n'empêcha pas l'aggravation des troubles oculaires.

ISSELBACHER (32) a constaté avec un régime comportant des acides gras à chaines moyennes qui suivent préférentiellement la voie porte, une prise de poids, une diminution de la stéatorrhée, mais aucune amélioration neurologique.

Chez notre malade, un traitement comportant un régime lipidoprive apportant moins de deux grammes de lipides par 24 heures, une injection intramusculaire hebdomadaire de deux millilitres de vitamine E et une dose quotidienne de 20 000 unités de vitamine A en suspension glycérinoaqueuse a entrainé une remarquable transformation de l'état clinique. Mais les altérations de l'électrorétinogramme font craindre l'apparition ultérieure de troubles oculaires ou neurologiques.

C O N C L U S I O N S

Nous avons rapporté une nouvelle observation d'absence congénitale de Beta-lipoprotéines découverte chez un enfant de 14 mois. La discrétion du syndrome coeliaque était particulièrement remarquable : l'arrêt de la croissance pondérale et un syndrome hémorragique par déficit en vitamine K furent les seules manifestations cliniques de la malabsorption.

Nous avons retrouvé chez ce malade l'acanthocytose et les anomalies caractéristiques des phospholipides globulaires; le trouble du transfert intestinal des graisses confirmé par une biopsie intestinale; la baisse considérable des différentes fractions des lipides plasmatiques et surtout l'absence complète de B-lipoprotéines indispensables pour affirmer le diagnostic.

Une des particularités de notre observation a été la découverte d'une stéatose hépatique importante.

Nous avons passé en revue les 21 cas précédemment décrits dans la littérature et discuté un certain nombres d'observations qui ne nous paraissaient pas rentrer dans le cadre de cette affection.

La pathogénie de l'absence de B-lipoprotéines pose encore de nombreux problèmes. Il est bien établi actuellement que les graisses sont normalement hydrolysées dans la lumière intestinale, que les produits de cette hydrolyse pénètrent normalement dans les cellules de la muqueuse dont le rôle de synthèse des triglycérides reste intact.

L'anomalie parait résider dans un trouble intracellulaire de transfert des lipides qui s'accumulent dans les cellules épithéliales, n'apparaissent pas dans les chylifères, et l'on constate une absence complète de chylomicrons dans le plasma.

Ce trouble de transport intestinal des triglycérides nouvellement synthétisés parait lié à un déficit en lipoprotéines de basse densité, lui-même secondaire à un défaut de synthèse de sa composante protéique.

La constatation chez notre malade d'une importante stéatose hépatique nous a fait discuter l'hypothèse d'un trouble de la synthèse ou de la libération des lipoprotéines d'origine hépatique.

La dysmorphie globulaire, les troubles neurologiques et oculaires n'ont pas reçu actuellement d'explications pathogéniques satisfaisantes.

Sur le plan génétique l'affection se transmet selon le mode autosomique récessif.

La thérapeutique reste actuellement symptomatique et comporte essentiellement un régime lipidoprive qui n'améliore que le syndrome coeliaque.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur JULIEN-MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALANPOVIC P., GUSTAFSON A., SANBAR S.S., FURMAN R.H.
Protein moieties of human serum lipoprotein; a basis for classification
Circ. I964 30, suppl. III, III 1.

2 - ALLMANN L.D.W., GIBSON D.M.
Fatty acid synthesis during early linoleic acid deficiency in the mouse
J. Lipid. Res. I965 6, 5I, 62

3 - ASHWORTH C.T., WRIGHTSMAN F., COOPER B., DI LUZIO N.R.
Cellular aspects of ethanol induced fatty liver : a correlated ultrastructural and chemical study.
J.Lipid.Res. I965, 6, 258-268

4 - BACH C., POLONOVSKI J., POLONOVSKI C., LELUC R. , JOLLY G., MOSZER M.
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines : une nouvelle observation
Arch Franc. Ped. à paraître.

5 - BASSEN F.A., KORNZWEIG A.L.,
Malformation of the erythocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa.
Blood, I950, 5, 381-387

6 - BECROFT D.M.O., COSTELLO J.M., SCOTT P.J.
A beta-lipoproteinaemia (Bassen-Kornzweig syndrom)
Report of a case.
Arch Dis. Child. I965, 40, 40-47

7 - BERNARD J., DRESCH C., NAJEAN
Etude d'un cas d'anomalie morphologique globulaire rappelant l'acanthocytose.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. I963, 3, 62

8 - BLATRIX C., CHARONNAT S.,
Les lipoprotéines du serum.
Presse Médicale I964, 72, 28 I653-I656 et I964 72, 28 I7I9-I722.

9 - BORGSTROM M.D.
Digestion and absorption of fat Gastroenterology
I962, 43, 216-219.

10 - BUCHEM F.S. VAN, POL G., GIER J. de, BOTTCHER C.J.P., PRIES C.
Congenital lipoprotein deficiency
Proc. Kon. Nederl. Akad. Wer. (Biol. Med.) I966, 69, 248-266

11 - CLEMENT G.,
La digestion et l'absorption des graisses
Presse Med. I965, 73, 713-718

12 - DALHQVIST A.
Substrate inhibition of intestinal glycosidases.
Acta Chem. Schad. I960, 14, I797

13 - DAWSON A.M., ISSELBACHER K.J.
The esterification of palmitate 1-C^{14} by homogenates of intestinal mucosa.
J. Clin. Invest. I960, 39, 150-160

14 - DIGEORGE A.M., MABRY C.C., AUERBACH V.H.
A specific disorder of lipid transport (acanthocytosis) : treatment with intravenous lipids(Abstract).
Amer. J. Dis. Child. I96I, 102, 580

15 - DOBBINS W.O.,
An ultrastructural study of the intestinal mucosa in congenital beta-lipoprotein deficiency with particular emphasis upon the intestinal absorptive.cell.
Gastroenterology I966, 50, I95-210.

16 - DRUEZ G.
Un nouveau cas d'acanthocytose : dysmorphie érythrocytaire congénitale avec rétinite, troubles nerveux et stigmates dégénératifs.
Rev. Hemat. I959, 14, 3-11

17 - DRUEZ G., LAMY M., FREZAL J., POLONOVSKY J., REY J.
L'acanthocytose. Ses rapports avec l'absence congénitale de beta-lipoprotéines.
Presse Médicale I96I, 69, I546-I548.

18 - FARQUHAR J.W., AHRENS E.H.
Effects of dietary fats on human erythrocyte fatty acid patterns.
J. Clin. Invest. I963, 42, 675.

19 - FARQUHAR J.W., WAYS P.,
A beta-lipoproteinemia In "the metabolic basis of inherited disease"
2è Ed Mc Graw Hill Edit.

20 - FERRIER J.P., BONFILS S.
Etat actuel de la physiologie de l'absorption de l'intestin grêle.
Revue Praticien I965, 15, 5, 507-52I

21 - FORSYTH C.C., LLOYD J.K., FOSBROOKE A.S.
A beta-lipoproteinaemia.
Arch. Dis. Child. I965, 40, 47-51.

22 - FREDRICKSON D.S., ALTROCCHI P.H., ALVIOLI L.V., GOODMAN D.S., GOODMAN H.C.
Tangier disease : combined clinical staff conference of the National Institute of Health. Ann. Intern. Med. I96I, 55, 1016.

23 - FREZAL J., REY J., POLONOVSKI J., LEVY G., LAMY M.
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines : étude de l'absorption des graisses après exsanguino-transfusion. Mesure de la demi-vie des beta-lipoprotéines injectées.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. I96I, 6, 677

24 - FREZAL J., REY J., LAMY M.
Influence d'une huile riche en acide linoléique sur la composition en acides gras des lipides plasmatiques dans l'absence congénitale de beta lipoprotéines.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. I966, 11, 69-71

25 - FRIEDMAN I.S., COHN H., ZYMARIS M., GOLDNER M.G.
Hypocholesterolemia in idiopathic steatorrhea
Arch. Int. Med. I960, 105, 136-144

26 - GORSKI J., AIZAWA Y., MUELLER G.C.,
Effects of puromycin in vivo on the synthesis of protein, R.N.A. and phos-lipids in rat tissues.
Arch. Bioch. Bioph. I96I, 95, 508-5II

27 - GUSTAFSON A., ALANPOVIC P., FURMAN R.H.
Studies of the composition and structure of serum lipoproteins : physical chemical characterization of phospholipid : protein residues obtained from very low density human serum lipoproteins.
Bioch. Biophys. Acta I964, 84, 767

28 - HANSEN A.E., WIESE H.F., LAWLIS M., ADAM D.J.D., GOLDMAN A., BAUGHAN M.,
Fat indiet of infants in relation to caloric consumption, growth and serum levels for specific fatty acid
Amer. J. Dis. Child. I955, 90, 621

29 - HARRIS P.M., ROBINSON D.S.,
Ethionine administration in the rat. 1) Effects of the liver and plasma lipids on the disposal of ductory rat. Biochem
Biochem. J. I96I, 80, 352.

30 - HOOFT C., LACY P. de, LOORE F. de, VERBEECK J.
Familial hypolipidaemia and retarded development without steatorrhea
Helv. Paed. Acta I962, I7, 1-23.

31 - ISSELBACHER K.J., BUDZ D.M.,
Synthesis of lipoprotein by rat intestinal mucosa.
Nature London I963, 200, 364-365

32 - ISSELBACHER K.J., SCHEIG R., PLOTKIN G.R., CAULFIELD J.B.
Congenital beta-lipoprotein deficiency : an hereditary disorder involving a defect in absorption and transport of lipids
Medicine, I964, 43, 347-361.

33 - ISSELBACHER K.J., GREENBERGER N.J.,
Metabolic effects of alcohol on the liver.
New England J. Med. I964, 270- 402-410

34 - ISSELBACHER K.J.,
Metabolism and transport of lipid by intestinal mucosa.
Federation Proc. I965, 24, 16-22

35 - ISSELBACHER K.J., SENIOR J.R.
The intestinal absorption of carbohydrate and fat.
Gastroenterology I966, 46, 287-298

36 - JAMPELL R.S., FALLS H.F.
Atypical retinitis pigmentosa acanthocytosis, and heredodegenerative neuromuscular disease.
Arch. Ophtal. Chicago, I958, 59, 8I8-820

37 - KAYDEN J.S., SILBER R.
The role of vitamine E deficiency in the sabnormal autohemolysis of acanthocytosis.
J. Trans. Ass. Amer. Phys. I965, 78

38 - KORNZWEIG A.L., BASSEN F.A.
Retinitis pigmentosa acanthocytosis and heredodegenerative neuromuscular disease.
Arch. Ophtal. Chicago, I958, 59 183-186

39 - KUO P.T., BASSETT D.R.
Blood and tissue lipids in a family with hypo beta lipoproteinemia.
Abstract Circulation I962, 26, 660.

40 - LAMOTTE M., BERNIER J.J., OUDEA P., MARTIN E., KLEINKNECHT D.
Etude anatomique du foie dans les dénutritions sévères.
Sem. Hop. I965, 4I, 3098-3107.

4I - LAMY M., FREZAL J., REY J.,
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines.
Presse médicale I96I, 69, I5II-I5I4.

42 - LAMY M., FREZAL J., POLONOVSKI J., DRUEZ G., REY J.
Congenital absence of beta lipoproteins
Pediatrics I963, 31, 277.

43 - LEVY R.I., LEES R.S., FREDRICKSON D.S.
A functional role for plasma alpha, lipoprotein (abstract)
J. Clin. Invest. I965, 44, 1068-1069.

44 - LEVY R.I., FREDRICKSON D.S., LASTER L.
The lipoproteins on lipid transport in a beta lipoprotéinemia.
J. Clin. Invest. I966, 45, 531

45 - LEVY R.I., LEES R.S., FREDRICKSON D.S.
The nature of pre beta (very low density) lipoproteins .
J. Clin. Invest. I966, 45, 63-77

46 - LINDGREN F., NICHOLS A.V.
Structure and function of human serum lipoproteins. In "the plasma proteins" chap. 2
Chap. 2 F.W. Putnam Edit. Academic NY I96.

47 - LINDSEY C.A., WILSON J.D.,
Evidence for a contribution by the intestinal wall to the serum cholesterol of the rat.
J. Lipid. Res. I965, 6, 173.

48 - LOMBARDI B., UGAZIO G.
Serum lipoproteins in rats with carbotetrachloride induced fatty liver
J. Lip. Res. I965, 6, 498-505

49 - LUZZATI L., HANSEN A.E.,
Study of the serum lipids in the coeliac syndrome.
J. Pediat. I944 24, 417

50 - MABRY C.C., DIGEORGE A.M., AUERBACH V.H.
Studies concerning the defect in a patient with acanthocytosis
Clin. Res. I960, 8, 371.

51 - MAC DONALD I.,
Liver and depot lipids in children on normal and high carbohydrate diets
Am. J. Clin. Nutrition I963, 12, 431.

52 - MIER M., SCHWARTZ S.O., BOSHES B.
Acanthocytosis pigmentary degeneration oh the retina and ataxic neuropathy : a genetically determined syndrome with associated metabolic disorder.
Blood 1960, 16, 1586-1608.

53 - NORDIO S., BORRONE C., LA MEDICA G.
Sindrome di carenza di lipoproteine
Minerva Pediat. I963, 15, 767-772.

54 - PALAY S.L., KARLIN L.
An electron microscopic study of the intestinal villus II : the pathway of fat absorption.
J. Biophys. Bioch. I959, 5, 373

55 - PERDRIEL G., ARON J.J., REY J.
Absence congénitale de beta-lipoprotéines et abiotrophie tapétorétinienne infraclinique.
Ann. Oculist. Paris I963, I96, 388.

56 - PHILLIPS G.B.
Quantitative chromatographic analysis of plasma and red blood cell lipids in patients with acanthocytosis.
J. Lab. Clin. Med. I962, 59, 357-363

57 - POLONOVSKI J., REY J., BARD D., FREZAL J. LAMY M.,
Modifications des lipides plasmatiques après ingestion d'huile chez trois enfants normaux et dans un cas d'absence congénitale de beta-lipoprotéines.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. I96I, 6, I006-I00I3.

58 - REED C.F.
Studies of in vivo and in vitro exchange of erythrocyte and plasma phospholipids.
J. Clin. Invest. I959, 38, I032.

59 - REED C.F., WAYS P., SIMON E.R.
Recherches sur les lipides de l'acanthocytose
Revue Hemat. I963, 3, 59

60 - REFSUM S.,
Heredopathia atactica polyneuritiformis a familial syndrome not hitherto described. A contribution to the clinical study of the hereditary diseases of the nervous system.
Acta Psychiat. Neurol. I946, suppl. 38, 1.

61 - REY J.,
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines
Thèse Paris I96I

62 - REY J., POLONOVSKI J., BARD D., FREZAL J., LAMY M.
Effets chez l'enfant d une lipidoprivation prolongée.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. I96I, 6, 87I

63 - REY J.,
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris I962, 113, 265-278

64 - REY J., POLONOVSKI J., FREZAL J., LAMY M.
L'absence congénitale de beta-lipoprotéines. Influence du régime sur l'excrétion et la composition des lipides fécaux.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. I962, 7, 362-367

65 - REY J., FREZAL J., LAMY M.,
Pathogénie de l'acanthocytose.
Rev. Hemat. I963, 3, 60.

66 - ROBINSON D.S., SEAKINS A.
The development in the rat of fatty livers associated with reduced plasma lipoprotein synthesis.
Biochim. Biophys. Acta, I962, 62, 163.

67 - ROBINSON D.S. SEAKINS A.
Reduced plasma lipoprotein production as a factor in the development of fatty livers. In "Biochem problems of lipids" A.C. Frazer Ed. Elsevier publishing company Amsterdam I963, p. 359.

68 - RODBELL M., FREDRICKSON D.S.
The nature of the proteins associated with dog and human chylomicrons
J. Biol. Chem. I959 234, 562

69 - ROHEIM P.S.
The mecanism of inhibition of lipoproteine synthesis by orotic acid.
Biochem. Biop. Res. Commun, I965, 20, 416-421.

70 - ROHEIM P.S., GIDEZ L.I., EDER H.A.
Extrahepatic synthesis of lipoproteins of plasma and chyle : role of the intestin.
J. Clin. Invest. I966, 45, 297-300.

71 - SALT H.B., WOLFF O.H., LLOYD J.K., FOSBROOKE A.S., CAMERON A.D., HUBBLE D.V.
On having no beta lipoprotein. A syndrome comprising a beta lipoproteine mia, acanthocytosis and steatorrhea
Lancet I960, 2, 325-329.

72 - SCHWARTZ J.F., ROWLAND L.P., EDER H.A., MARKS P.A., OSSERMAN E., ANDERSON H. HIRSCHBERG E.
Bassen-Kornzweig syndrome. Neuro-muscular disorder resembling Friedreich's ataxia retinitis pigmentosa, acanthocytosis, steatorrhea and an abnormality of lipid metabolism.
Trans. Amer. Neurol. Ass. I96I, 86, 49

73 - SCHWARTZ J.F., ROWLAND L.P., EDER H., MARKS P.A., OSSERMAN E.F., HIRSCHBERG E. ANDERSON H.
Bassen-Kornzweig syndrome : deficiency of serum beta-lipoprotein
Arch. Neurol. I963, 8, 438-454

74 - SCOTT P.J., WINTERBOURN C.C.
Role of the gut in synthesizing the proteine component of low density (beta) lipoprotein.
Nature (London) I965, 208, 494-495.

75 - SEAKINS A., ROBINSON D.S.,
The effect of the administration of carbontetrachloride on the formation of plasma lipoproteins in the rat.
Biochem. J. I963, 86, 40I-407

76 - SENIOR J.R., ISSELBACHER K.J.,
Direct esterification of monoglycerides with palmityl coenzyne A by intestinal epithelial subcellular fractions.
J. Biol. Chem. I962, 237, I454.

77 - SEYMOUR M.G., DRAITHERY G.D., BUDZ D.M., ISSELBACHER K.J.,
Inhibition of protein synthesis A mecanism for the production of impaired fat absorption.
J. Clin. Invest. I964, 43, I28I

78 - SIMON E.R., WAYS P.
Incubation hemolysis and red cell metabolism in acanthocytosis
J. Clin. Invest. I964, 43, I3II-I32I

79 - SINGER K., FISHER B., PERLSTEIN M.A.
Acanthocytosis, a genetic erythrocytic malformation
Blood I952, 7, 577-59I

80 - SJOSTRAND F.S.
The fine structure of the columnar epithelium of the mouse with special reference to fat absorption. In "Biochemical problems of lipids" BBA Library Vol. A Frazer Ed. Elsevier Publishing Co Amsterdam I963, p. 9I

81 - SOBREVILLA L.A., GOODMAN M.L., KANE C.A.
Demyelinating central nervous system disease macular atrophy and acanthocytosis.
Am. J. Med. I964, 37, 821-828

82 - SOULA G., DOUSTE-BLAZY L., VALDIGUIE P.,
Les lipides du plasma et les globules rouges dans l'acanthocytose
Rev. Med. Toulouse I966, 2, 533-548

83 - STOCKER J.P.,
Acanthocytose Ned. T.V. Geneske I964, I08, I830-I833

84 - SWITZER S., EDER H.A.,
Interconversion of acanthocytes and normal erythrocytes with detergents.
J. Clin. Invest. I962, 4I, I404

85 - TAKAHSHI Y., TANAKA K.,
Gas chromatographic analysis of the fatty acid composition of human fatty liver
J. Bioch. I96I, 49, 7I3

86 - TANRET P., BALAN L., BARRES G., MOLIMARD R.
Sur une anomalie érythrocytaire fréquente chez les cirrhotiques.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris I960, 76, 464-470

87 - TOLENTINO P., SPIRITO L., JANNUZZI C.,
Coeliac syndrom, retinal dystrophy acanthocytosis without defect of beta lipoprotein
Ann. Pediat. I964, 203 I78-I86

88 - UGAZIO G., LOMBARDI B.,
Serum lipoprotein in rats with ethionine induced fatty liver.
Lab. Invest I965, 14, 7II-7I9

89 - WATSON W.C.
The morphology and lipid composition of the erythrocytes in normal and essential fatty acid deficientcrat.
Brit. J. Haemat. I963, 9, 32

90 - WAYS P., REED C.F., HANAHAN D.J.
Abnormalities of erythrocyte and plasma lipids in acanthocytosis
(Abstract) J. Clin. Invest. I96I, 40, I088

9I - WAYS P., REED C.F., HANAHAN D.J.
Red cell and plasma lipids in acanthocytosis
J. Clin. Invest. I963, 42, 1248-1260.

92 - WAYS P., PARMENTIER C.,
Gastro-intestinal mucosal lipid in acanthocytosis.
Clin. Res. I963, 11, 77.

93 - WAYS P., SIMON E.R.,
The role of serum in acanthocyte autohemolysis, and membrane lipid composition.
J. Clin. Invest. I964, 43, I322-I328

94 - WAYS P., PARMENTIER C., KAYDEN H.J., JONES J.W., SAUNDERS D., RUBIN C.
Studies on the absorptive defect for triglycéride in abetalipoproteinemia
J. Clin. Invest. I967, 46, 1.

95 - WILCOX H.G., FRIED M., HEIMBERG M.
Lysine incorporation into serum lipoproteins protein by the isolated perfused rat liver.
Biochim. Biophys. Acta, I965, I06, 598-602.

96 - WOLFF J.A., BAUMAN W.A.,
Studies concerning acanthocytosis : a new genetic syndrom with absent beta-lipoprotein
Amer. J. Dis. Child. I96I, I02, 478-479.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62